



**ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA**  
**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**



***Efeito de um resultado falso positivo da leitura da mamografia na não participação no rastreio do cancro da mama:  
Estudo de coorte histórico de um rastreio de base populacional da região de saúde do centro em Portugal***

**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ANDREIA ISABEL CABETE PORTULEZ**

**ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA:**

**PROF. DOUTOR PEDRO AGUIAR**

**15 DE JANEIRO DE 2015**

**Trabalho de projecto para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa, ao abrigo dos artigos 15º e 20º do Decreto-lei 115/2013, de 7 de Agosto, republicação do Decreto-lei 74/2006, de 24 de Março.**

O presente trabalho integra o protocolo de investigação "Programa de Rastreio do Cancro da Mama: Impacto de um resultado falso positivo", desenvolvido no âmbito da unidade curricular Investigação Epidemiológica em Saúde Pública 2, do 50º Curso de Especialização em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa, realizado sob orientação da Prof. Doutora Maria Teresa Paixão, bem como alguns resultados da sua execução no âmbito do estágio de Investigação Epidemiológica do Internato Médico de Saúde Pública, realizado sob orientação do Dr. António Morais, Coordenador Regional do Programa Nacional de Rastreio Oncológico, Administração Regional de Saúde do Centro, IP e co-orientação do Dr. José Emídio Meireles, Coordenador Médico do Programa de Rastreio do Cancro da Mama do Núcleo Regional do Centro da Liga Portuguesa Contra o Cancro.

O Curso de Especialização em Saúde Pública e o estágio de Investigação Epidemiológica são parte integrante da formação específica em Saúde Pública do Internato Médico, formação pós-graduada profissional conforme disposto na Portaria 251/2011, de 24 de Junho.

## Resumo

**Introdução:** O cancro da mama é uma das principais causas de mortalidade por doença oncológica. O rastreio contribui para o aumento da sobrevivência, mas apresenta riscos como a obtenção de um resultado falso positivo com efeitos controversos sobre a participação subsequente.

**Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte histórico (2006-2012) de 170.835 mulheres com 45-67 anos, elegíveis para o programa de rastreio do cancro da mama da ARSC,IP. Calcularam-se as medidas de efeito de um falso positivo da leitura na *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, e a associação entre o evento em estudo e factores sociodemográficos, relacionados com o rastreio e com a anamnese, através de análise de regressão de Poisson.

**Resultados:** A incidência de *não participação* foi 12,13%. A exposição a falso positivo da leitura aumentou 8,01% o risco absoluto de *não participação*. O falso positivo da leitura da mamografia revelou-se um factor de risco para a *não participação* (RRa=1,17; IC 1,10-1,25). O efeito protector da existência de participações anteriores foi superior ao efeito dos factores de risco identificados. Identificaram-se outros factores de risco e de protecção.

**Discussão:** De acordo com os factores de risco e de protecção identificados recomendaram-se alterações à operacionalização do programa de rastreio, a manutenção das estratégias adequadas e a realização de estudos futuros para avaliar o efeito de outros factores não incluídos neste estudo. A comunicação do risco associado a um resultado anormal da mamografia é importante para diminuir a ansiedade consequente ao rastreio, devendo ser oferecidas intervenções que promovam a participação no rastreio.

## **Abstract**

**Introduction:** Breast cancer is a major cause of death from malignant disease. Screening contributes to increased survival, but has risks such as getting a false positive result with controversial effects on subsequent uptake.

**Methods:** An historic cohort study (2006-2012) of 170.835 women aged 45-67 years, eligible for a population-based breast cancer screening program in the Portuguese center health region was conducted. Effect measures of a false positive screening mammography to non-participation in consecutive breast cancer screening round, as well as the association between the study event and socio-demographic, screening-related and anamnesis factors were calculated using Poisson regression analysis.

**Results:** Incidence of non-participation was 12.13%. Exposure to a false positive result increased non-participation absolute risk by 8.01%. A false positive mamogram result proved to be a risk factor for non-participation ( $aRR = 1.17$ , CI 1.10-1.25). The protective effect of previous screening participation was greater than the effect of the risk factors identified. Other risk and protective factors were identified.

**Discussion:** According to the risk and protective factors identified, changes to the screening program, maintenance of adequate strategies and conduction of future studies to assess the effect of other factors not included in this study, were recommended. Risk communication regarding an abnormal mammogram is important to reduce screening associated anxiety and interventions that promote screening uptake should be offered.

## **ÍNDICE**

1.Introdução .....	1
1.1. Incidência, prevalência e mortalidade por cancro da mama .....	1
1.2. Sobrevivência ao cancro da mama .....	2
1.3. Programa de rastreio do cancro da mama .....	3
1.3.1. Benefícios do rastreio do cancro da mama.....	4
1.3.2. Riscos do rastreio do cancro da mama .....	6
1.4. Consequências do falso positivo da mamografia de rastreio .....	7
1.5. Instrumentos de medida das consequências psicológicas da mamografia de rastreio .....	10
1.6. Factores associados à participação no rastreio .....	11
1.7. Controvérsias sobre o rastreio do cancro da mama .....	13
1.8. Fundamentação do projecto de investigação .....	15
2.Objectivos.....	17
2.1.Objectivos gerais.....	17
2.2 Objectivos específicos.....	18
3.Metodologia .....	20
3.1. Tipo de estudo.....	20
3.2. População .....	21
3.3. Fonte de informação e recolha de dados.....	23

3.4.	Variáveis em estudo e sua definição operacional.....	24
3.4.1.	Variável dependente .....	24
3.4.2.	Variáveis independentes .....	24
3.5.	Análise de dados.....	33
3.5.1.	Medidas de efeito do falso positivo da leitura da mamografia na <i>não participação</i> na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama ....	33
3.5.2.	Análise estatística descritiva.....	34
3.5.3.	Análise estatística bivariável.....	34
3.5.4.	Análise estatística multivariável .....	35
3.6.	Aspectos éticos.....	38
4.	Apresentação de resultados.....	41
4.1.	Comparação da população-alvo e população em estudo.....	41
4.2.	Medidas de efeito do falso positivo da leitura na <i>não participação</i> na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama .....	42
4.3.	Caracterização sociodemográfica da população em estudo .....	44
4.4.	Caracterização dos factores associados ao rastreio na população em estudo.....	46
4.5.	Caracterização dos factores da anamnese da população em estudo ...	48
4.6.	Análise dos factores sociodemográficos relativamente à <i>não participação</i> na volta de rastreio consecutiva .....	50
4.7.	Análise dos factores associados ao rastreio relativamente à <i>não participação</i> na volta de rastreio consecutiva .....	53

4.8.	Análise dos factores da anamnese relativamente à <i>não participação</i> na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama .....	55
4.9.	Análise multivariável de regressão de Poisson para ajustamento dos factores associados à <i>não participação</i> na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama .....	57
5.	Discussão de resultados e recomendações .....	67
5.1.	Estratégia de rastreio baseada no risco de cancro da mama .....	74
5.2.	Comunicação do risco no âmbito de programas de rastreio de base populacional.....	76
5.3.	Estratégias recomendadas para participação em programas de rastreio de base populacional .....	77
5.4.	Limitações do estudo.....	79
5.5.	Conclusão e recomendações .....	83
6.	Referências bibliográficas .....	87
	Anexos .....	103

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Incidência de <i>não participação</i> na população em estudo e grupos comparativos .....	42
Quadro 2. Medidas de efeito absoluto e relativo de exposição a resultado falso positivo da leitura da mamografia para o evento <i>não participação</i> (por 100 mulheres) .....	43
Quadro 3. Caracterização sociodemográfica da população em estudo .....	45
Quadro 4. Caracterização dos factores associados ao rastreio na população em estudo (N=171.683) .....	47
Quadro 5. Caracterização dos factores da anamnese da população em estudo (N=171.683) .....	49
Quadro 6. Análise dos factores sociodemográficos relativamente à <i>não participação</i> na volta de rastreio consecutiva.....	52
Quadro 7. Análise dos factores associados ao rastreio relativamente à <i>não participação</i> na volta de rastreio consecutiva (N=171.683) .....	54
Quadro 8. Análise dos factores da anamnese relativamente à <i>não participação</i> na volta de rastreio consecutiva (N=171.683).....	56
Quadro 9. Análise multivariável de regressão de Poisson para ajustamento dos factores e identificação dos mais relevantes para a <i>não participação</i> (N=170.835)61	



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Representação da exposição e evento do estudo de coorte histórico. ....	21
Figura 2. Representação geográfica da nomenclatura de unidades territoriais para fins estatísticos (NUTS), nível III (1999), e tipologia de área urbana das freguesias da área geográfica da Administração Regional de Saúde do Centro, IP (2009). ....	28
Figura 3. Representação da operacionalização do programa de rastreio do cancro da mama na região centro. ....	31
Figura 4. Comparação da população-alvo (n=297.589), mulheres inscritas em centros de saúde (n=292.618) e população em estudo (n=171.683), por grupo etário (%). ....	41

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ARSC,IP</b>	Administração Regional de Saúde do Centro,IP
<b>BI-RADS</b>	<i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i>
<b>CDHBio</b>	Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina
<b>EUROCARE</b>	<i>European Cancer Registry based study on Survival and Care of Cancer Patients</i>
<b>FA</b>	Frequência absoluta
<b>FR</b>	Frequência relativa
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICSS</b>	<i>International Cancer Survival Estimates</i>
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estatística
<b>LPCC</b>	Liga Portuguesa Contra o Cancro
<b>NA</b>	Não aplicável
<b>NUTS III</b>	Nomenclatura das unidades territoriais para fins estatísticos nível III
<b>ref.</b>	Categoria de referência
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operator Characteristics</i>
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>RR a</b>	Risco relativo ajustado
<b>SIARS</b>	Sistema de Informação das Administrações Regionais de Saúde
<b>TIPAU</b>	Tipologia de área urbana
<b>UE</b>	União Europeia

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Incidência, prevalência e mortalidade por cancro da mama**

O cancro da mama é o cancro mais frequente em mulheres estimando-se, em 2008, mais de um milhão de novos casos da doença no mundo (IARC,2010). A incidência estimada de cancro da mama nos países desenvolvidos pode ser até quatro vezes superior à verificada nos países em desenvolvimento, mas a mortalidade estimada em países desenvolvidos é inferior, devido a uma sobrevivência mais favorável (IARC,2010). Estima-se que o cancro da mama seja a quinta causa de morte por cancro no mundo (IARC,2010).

Segundo estimativas para Portugal, em 2008, o cancro da mama apresentava a maior taxa de incidência anual e de prevalência a 5 anos das doenças oncológicas para ambos os sexos, com uma taxa de incidência anual padronizada para a idade de 60/100.000 habitantes e uma taxa de prevalência na população adulta de 18,1/100.000 habitantes (IARC,2010). Estimava-se ainda que fosse a quarta causa de mortalidade entre as doenças oncológicas, para ambos os sexos, traduzida numa taxa de mortalidade padronizada para a idade de 13,5/100.000 habitantes (IARC,2010). Em 2001 foi responsável por 30% dos tumores malignos no sexo feminino, apresentando a taxa de incidência anual mais elevada entre os tumores malignos em mulheres: 76,1/100.000 após padronização para a população padrão europeia; em 2005 a mesma taxa foi de 75,01/100.000 (Portugal. Ministério da Saúde. IPOFG Porto, 2008, 2009).

Na região centro de Portugal a taxa de incidência anual variou, entre 2002 e 2009, de 65,63 a 79,65/100.000 habitantes (Portugal. Ministério da Saúde. IPOFG Coimbra, 2007, 2008, 2009, 2010).

A taxa de mortalidade por cancro da mama na União Europeia (UE), padronizada para a população padrão mundial, diminuiu mais de 20% nos últimos 25 a 30 anos, atingindo em 2007 valores entre 15 e 19/100.000 mulheres na maioria dos países da UE (Bosetti *et al.*, 2012). A maior diminuição ocorreu nos países nórdicos e nos grupos etários mais jovens (< 50 anos) (Bosetti *et al.*, 2012). Entre 2002 e 2007

verificou-se em Portugal, comparativamente aos restantes países da EU, maior decréscimo da taxa de mortalidade por cancro da mama (padronizada para a população padrão mundial), acompanhada de um aumento da mesma no grupo etário dos 20 aos 49 anos (Bosetti *et al.*, 2012).

A diminuição da taxa de mortalidade por cancro da mama depende sobretudo dos avanços terapêuticos no tratamento da doença, nomeadamente a instituição de terapêutica hormonal adjuvante e quimioterapia, bem como avanços na radioterapia e cirurgia (Bosetti *et al.*, 2012).

## **1.2. Sobrevivência ao cancro da mama**

Em 2000-2001, a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos, ajustada para a idade, padronizada para diferentes populações padrão, foi de 81,6% para a região abrangida pelo Registo Oncológico Regional do Norte (população padrão ICSS) e 79,9% para a população abrangida pelo Registo Oncológico Regional do Sul (população padrão EUROCARE-3) (Portugal. Ministério da Saúde. IPO Porto, 2010). Não foram encontrados dados disponíveis para a população abrangida pelo Registo Oncológico Regional do Centro.

No mesmo período, o valor para a população europeia foi de 82,2%, semelhante aos valores verificados nas regiões norte e sul de Portugal (Portugal. Ministério da Saúde. IPO Porto, 2010; ACS, 2011).

A sobrevivência relativa aos 5 anos após diagnóstico de cancro da mama aumentou significativamente em alguns países europeus entre 2000 e 2004, atingindo valores superiores a 86% em alguns países (Gondos *et al.*, 2008). Nas mulheres europeias, a sobrevivência média relativa aos 5 anos após diagnóstico de cancro da mama, ajustada para a idade, foi de 79% entre 1995 e 1999 (EUROCARE-4), comparativamente a 76% no período entre 1990 e 1994 (EUROCARE-3), apresentando valores superiores nos países nórdicos (Sant *et al.*, 2009).

Em 2000-2002, a sobrevivência relativa após diagnóstico de cancro da mama na Europa (EUROCARE-4), estimada por análise de período e ajustada para a idade, foi de 95,4 a 1 ano, 82,2 a 5 anos e 71,6 a 10 anos (Brenner *et al.*, 2009).

O principal determinante de uma sobrevivência reduzida é o estadio avançado ao diagnóstico (Sant *et al.*, 2009). O rastreio permite a detecção precoce do cancro em indivíduos assintomáticos, possibilitando o tratamento efectivo e maior probabilidade de cura dos doentes, com diminuição consequente da mortalidade específica pela doença rastreada (Directiva Comunitária 2003/878/EC).

### **1.3. Programa de rastreio do cancro da mama**

O rastreio é definido pelo *UK National Screening Committee* como a aplicação sistemática de um teste para identificar indivíduos com risco suficiente de uma condição específica, para garantir investigação futura ou acção preventiva directa, em indivíduos que não procuraram cuidados médicos devido a sintomas da doença (Edwards *et al.*, 2013). Os testes podem ser integrados em programas de rastreio, cujo objectivo é separar, entre indivíduos aparentemente saudáveis, os que provavelmente têm a doença dos que provavelmente não têm (Edwards *et al.*, 2013).

Em 2003, a UE recomendou aos estados-membros a implementação de programas de rastreio de base populacional, de acordo com as melhores práticas definidas nas *guidelines* europeias, segundo as quais é necessário garantir o acesso a exames complementares de diagnóstico, tratamento adequado e apoio psicológico aos casos positivos do rastreio, informação completa sobre benefícios e riscos do rastreio para a população elegível, alertando ainda para a necessidade de atingir uma participação elevada (Directiva Comunitária 2003/878/EC). O teste de rastreio indicado para o cancro da mama é a mamografia nas mulheres entre os 50 e os 69 anos (Directiva Comunitária 2003/878/EC). A UE recomenda que a implementação de programas de rastreio organizados inclua convidar activamente a população-alvo, sobretudo através de carta de convite para participação no rastreio, enviada em intervalos regulares pré-determinados (Edwards *et al.*, 2013).

Em Portugal, o rastreio do cancro da mama é realizado pela Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) em parceria com o Serviço Nacional de Saúde (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2012), de acordo com as recomendações da UE.

Na região centro, o Programa de Rastreio do Cancro da Mama é organizado, de base populacional, dirigido às mulheres entre os 45 e os 69 anos inscritas em centros de saúde da área geográfica de intervenção da Administração Regional de Saúde do Centro, IP (ARSC, IP), sendo realizado através de mamografia bienal (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011). As mulheres com mamografia de rastreio positiva após dupla leitura são encaminhadas para uma consulta de aferição; os casos positivos e alguns casos duvidosos da aferição são encaminhados para hospitais de referência (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011; LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2012).

O programa começou em 1986 (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2012), atingiu 100% de cobertura geográfica em 2001 (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011), em 2003 foi instituído o convite personalizado às mulheres elegíveis para rastreio e em 2007 a mamografia digital (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011).

Em 2008, a percentagem de mulheres elegíveis que foram rastreadas foi de 60,6% para a região norte, 67,3% para a região centro, 54,3% para a região de Lisboa e Vale do Tejo, 50,4% para a região do Alentejo e 50,5% para a região do Algarve, comparativamente ao melhor valor da EU 15 em 2006 de 86,2% e à meta definida pela Direcção-Geral da Saúde para 2010 de 60% (ACS, 2011).

Na volta de rastreio de 2009-2010 da região centro obteve-se uma taxa de participação de 69%, foram rastreadas 191.960 mulheres das quais 6.187 obtiveram uma mamografia de rastreio positiva sendo 653 positivas após aferição (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011).

### **1.3.1. Benefícios do rastreio do cancro da mama**

A eficácia do rastreio do cancro da mama, demonstrada em ensaios clínicos de mulheres entre 50 e 69 anos submetidas a mamografia de rastreio, estima uma diminuição média da taxa de mortalidade por cancro da mama de 25%, que pode atingir os 35% após ajustamento para a não aceitação do convite para participar (IARC, 2002). Outros estudos, realizados em diferentes populações, demonstraram 20-30% de redução da taxa de mortalidade por cancro da mama devido à oferta de

rastreio, que aumenta para 40 a 50% devido à participação no mesmo (Otto *et al.*, 2003; Puliti *et al.*, 2008; *Swedish Organised Service Screening Evaluation Group*, 2006).

A melhoria verificada na sobrevivência relativa ao cancro da mama aos 5 anos após o diagnóstico pode ser influenciada não só pelo rastreio, mas também pelos avanços terapêuticos, uma vez que o rastreio reduz a mortalidade quando seguido de tratamento da doença (Berry *et al.*, 2005; Bosetti *et al.*, 2012; Sant *et al.*, 2009).

A redução da mortalidade estimada por sete modelos matemáticos para a população dos Estados Unidos da América variou entre 24,5 e 38,3%, dos quais 28 a 65% são atribuíveis ao rastreio e 35 a 72% à terapia adjuvante (Berry *et al.*, 2005). A redução relativa da mortalidade por cancro da mama na população norueguesa submetida a rastreio organizado de base populacional para o cancro da mama, com 77% de participação, foi de 28%, dos quais 10% são atribuíveis ao rastreio e 18% ao efeito do tempo relativamente a avanços diagnósticos e terapêuticos, bem como a maior consciencialização da doença (Kalager *et al.*, 2010). Um estudo realizado na população dinamarquesa não identificou diferenças na redução da mortalidade por cancro da mama em áreas com e sem rastreio, atribuindo essa redução a alterações nos factores de risco para a doença e avanços terapêuticos (Jorgensen, Zahl e Gotzsche, 2010).

A efectividade demonstrada dos rastreios organizados varia entre 5 e 20% de redução da taxa de mortalidade por cancro da mama, sendo difícil distinguir entre a componente atribuível ao rastreio e a outros factores como maior consciencialização sobre a doença, avanço terapêutico e melhoria dos exames complementares de diagnóstico (IARC, 2002) (Barrett e McKenna, 2011). A efectividade significativa do rastreio é alcançada 5 anos após o início do rastreio (Otto *et al.*, 2003).

O risco relativo de morte por cancro da mama em mulheres que participam no rastreio do cancro da mama é de 0,76 para as mais jovens e 0,67 para as mais velhas (Schwartz e Woloshin, 2007). Estima-se que o rastreio na população americana de baixo rendimento permita ganhar 0,056 anos de vida por mulher rastreada, que equivale a 0,41 anos de vida por mulher que desenvolve cancro da mama, 0,71 anos de vida por mulher com diagnóstico precoce devido ao rastreio e 11,33 anos de vida

por mulher com cancro detectado no rastreio que morreria se não fosse diagnosticada (Hoerger *et al.*, 2011). O número necessário rastrear para salvar uma vida é de 472 mulheres (Swedish Organised Service Screening Evaluation Group, 2006).

### **1.3.2. Riscos do rastreio do cancro da mama**

O rastreio não é isento de riscos, podendo ocorrer falsos positivos da mamografia, sobrediagnóstico, detecção de carcinoma ductal *in situ* e exposição a radiação responsável por novos casos de cancro (IARC, 2002).

O número estimado de casos de cancro da mama provocados por exposição a radiação devido à mamografia é insignificante quando comparado com o número de mortes por cancro da mama preveníveis pelo rastreio (IARC, 2002).

O carcinoma ductal *in situ*, que não evolui para cancro invasivo, corresponde a 20% dos cancros detectados pelo rastreio, persistindo a dúvida quanto aos benefícios da detecção e tratamento ultrapassarem os efeitos nocivos do tratamento (IARC, 2002).

O sobrediagnóstico refere-se aos casos de cancro detectados que nunca se tornariam sintomáticos ao longo da vida da mulher nem causariam morte, provocando ansiedade no momento do diagnóstico e sofrimento devido ao tratamento desnecessário (efeitos secundários da quimioterapia e terapia hormonal, cirurgia desfigurante) (IARC, 2002; Schwartz e Woloshin, 2007). Um em cada quatro cancros da mama diagnosticados no programa de rastreio dinamarquês corresponde a sobrediagnóstico (Jorgensen, Zahl e Gotzsche, 2009). A probabilidade de sobrediagnóstico nos Estados Unidos é inferior a 1% (Schwartz e Woloshin, 2007).

O resultado falso positivo da mamografia de rastreio corresponde a uma mamografia positiva na ausência de cancro da mama (IARC, 2002). A probabilidade de obter um resultado falso positivo é de 11% nos Estados Unidos, 10 a 50% a 10 anos nas mulheres norte-americanas e 20 a 25% no rastreio do cancro da mama realizado de acordo com as recomendações europeias (Brewer, Salz e Lillie, 2007; Brodersen, Thorsen e Kreiner, 2007; Schwartz e Woloshin, 2007). O risco cumulativo, em várias participações da mulher no rastreio, pode variar entre 2 e 50%, provocando ansiedade e utilização desnecessária de cuidados de saúde, uma vez que 50 a 90%



das mulheres com mamografia de rastreio positiva apresentarão resultado negativo para cancro da mama após aferição (IARC, 2002).

A probabilidade de obter um resultado falso positivo é maior na primeira volta de rastreio porque não existe mamografia anterior para comparação (Castells, Molins e Macia, 2006). No programa de rastreio do cancro da mama de Barcelona, 13,8% das mulheres tiveram um resultado falso positivo, 1,4% dois resultados falsos positivos e 0,2% três resultados falsos positivos (Castells, Molins e Macia, 2006). A taxa de falsos positivos na primeira volta foi de 10,6%, o risco cumulativo por volta aumentou em média 2,4%, estimando-se que após dez voltas de rastreio atinja os 32,4% (Castells, Molins e Macia, 2006).

Os factores das mulheres rastreadas associados ao risco cumulativo de um resultado falso positivo foram um índice de massa corporal superior a 27,3, doença mamária benigna prévia e fase perimenopausa, todos factores associados a alterações na imagem radiológica (Castells, Molins e Macia, 2006).

#### **1.4. Consequências do falso positivo da mamografia de rastreio**

A obtenção de um resultado falso positivo pode ter efeitos controversos: por um lado pode enfraquecer a confiança das mulheres relativamente aos benefícios da mamografia de rastreio e comprometer a participação em rastreios posteriores, por outro lado pode aumentar o rastreio de rotina devido ao aumento dos níveis de ansiedade, preocupação e percepção de risco (Brewer, Salz e Lillie., 2007).

As consequências a longo prazo do falso positivo sobre o comportamento e bem-estar das mulheres rastreadas são: aumento da frequência de auto-exame da mama, maior recurso a profissionais de saúde mental, aumento dos sintomas de *distress* psicológico, níveis de ansiedade e preocupação com a doença mais elevados, mais pensamentos intrusivos e risco percebido de obtenção de novo resultado falso positivo superior, embora sem sintomas de depressão (Brewer, Salz e Lillie., 2007).

Uma meta-análise revelou que as mulheres norte-americanas que recebem um resultado falso positivo após uma mamografia de rastreio apresentam uma probabilidade superior de participar na volta de rastreio seguinte comparativamente

às que recebem um resultado normal, verificando-se o inverso para as mulheres canadianas; esta relação não foi estatisticamente significativa para as mulheres europeias (Brewer, Salz e Lillie., 2007).

Diferentes estudos realizados em mulheres europeias revelaram resultados discordantes: por um lado menor participação na volta seguinte à obtenção de um resultado falso positivo, efeito que diminuiu na segunda volta após a obtenção do mesmo, por outro lado ausência de efeito na participação em rastreios posteriores à obtenção de um resultado falso positivo (Salz, DeFrank e Brewer, 2011).

Os factores associados a menor probabilidade de participação na volta de rastreio seguinte são: obtenção do resultado falso positivo à primeira participação no programa de rastreio, maior período de tempo entre a realização da mamografia e da aferição, local de realização da aferição distante, idade mais avançada (>60 anos), maior número de procedimentos na aferição e utilização de procedimentos mais invasivos (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; Roman *et al.*, 2011). A adesão das mulheres ao rastreio aumenta com o número de participações (Roman *et al.*, 2011).

Em oposição, num estudo realizado na Suécia, foram identificadas consequências positivas de um resultado falso positivo da mamografia de rastreio, embora numa amostra pequena. Identificou-se o aumento da frequência de auto-exame da mama (a partir de 5 vezes por semana é considerado excessivo e associado a maior utilização de mamografias e observações clínicas desnecessárias), uma atitude positiva relativamente ao rastreio e à participação no mesmo como consequência da percepção de risco de cancro da mama e preocupação em relação à doença após a obtenção de um resultado falso positivo (Lampic, Thurfjell e Sjoden, 2003).

Noutro estudo, as mulheres com um resultado falso positivo da mamografia de rastreio revelaram maior probabilidade de voltar a participar no rastreio comparadas com as que obtêm um resultado verdadeiro negativo, provavelmente devido à ansiedade e medo de cancro da mama, independentemente da idade (Pinckney *et al.*, 2003).

A revisão sistemática de artigos sobre o impacto psicológico da mamografia de rastreio revelou que, quando o resultado da mesma é normal, o exame não causa

ansiedade (Brett *et al.*, 2005). Quando o resultado é anormal e exige investigação futura, as mulheres sofrem de ansiedade a curto e longo prazo, dependendo do tipo de investigação subsequente (Brett *et al.*, 2005).

Os factores associados ao impacto psicológico adverso da mamografia de rastreio são: idade jovem, nível educacional baixo, residência em local urbano, trabalhadoras manuais, ausência de filhos ou um filho, insatisfação com a informação e comunicação durante o processo de rastreio, tempo de espera entre a comunicação do resultado da mamografia de rastreio e a consulta de aferição, dor durante a mamografia de rastreio, resultado falso positivo prévio e preocupação associada ao cancro (por exemplo, medo de ter cancro, maior percepção de risco de cancro da mama) (Brett *et al.*, 2005).

As mulheres com um resultado falso positivo da mamografia de rastreio sofrem consequências psicológicas adversas superiores às das mulheres com um resultado normal a 1, 5 e 11 meses após a aferição (Brett e Austoker, 2001). Aos 35 meses após a aferição (1 mês antes da mamografia de rastreio seguinte), as mulheres que obtiveram um resultado falso positivo na mamografia de rastreio (aferido através de nova mamografia, citologia aspirativa por agulha fina ou biópsia) revelaram uma probabilidade 1.7 a 2 vezes superior de sofrer consequências psicológicas que as mulheres com mamografia de rastreio normal, bem como menor probabilidade de participar na volta de rastreio seguinte (Brett e Austoker, 2001).

Contrariamente, um estudo realizado nos Estados Unidos da América comparou o *score* de ansiedade de mulheres com falso positivo e de mulheres com mamografia negativa, aferido através de entrevista telefónica, verificando-se que a ansiedade era superior para as mulheres com falso positivo da leitura na entrevista inicial, mas a diferença entre os grupos não era estatisticamente significativa após um ano (Tosteson *et al.*, 2014).

As fontes externas de informação (comunicação social, ambiente social, médico de família) têm uma influência tranquilizadora sobre as mulheres para a participação em rastreios seguintes (Brett e Austoker, 2001). Quando provocam preocupação, no grupo dos falsos positivos, existe correlação com consequências psicológicas

adversas e podem afectar a atitude da mulher relativamente ao rastreio do cancro da mama (Brett e Austoker, 2001).

### **1.5. Instrumentos de medida das consequências psicológicas da mamografia de rastreio**

Uma revisão sistemática de estudos quantitativos sobre as consequências de um resultado falso positivo da mamografia de rastreio revelou que o questionário mais adequado para medir as consequências psicológicas a curto prazo da mamografia de rastreio na participação no rastreio do cancro da mama, incluindo aspectos negativos e positivos, é o ***Psychological Consequences Questionnaire (PCQ)*** (Brodersen, Thorsen e Kreiner, 2007; Brodersen e Thorsen, 2008). No entanto, os itens destinados à medição dos aspectos negativos da participação no rastreio têm sido utilizados para determinar as consequências negativas da obtenção de um resultado falso positivo após mamografia de rastreio ( Brodersen, Thorsen e Kreiner, 2007; Brodersen e Thorsen, 2008).

A validação deste questionário para medir as consequências psicológicas de um resultado anormal da mamografia de rastreio produziu a versão **PCQ DK33**, que engloba o impacto de um resultado anormal da mamografia na ansiedade, comportamento, desânimo, sexualidade, sono, exame mamário, certificado de incapacidade temporária, sentir-se menos atractiva e manter a mente ocupada (Brodersen, Thorsen e Kreiner, 2007).

Para medir as consequências psicológicas de um resultado anormal ou falso positivo de uma mamografia de rastreio foi necessário alterar significativamente o PCQ, originando um novo questionário ***Consequences of Screening in Breast Cancer (COS-BC)***, que permite medir as consequências a longo prazo de um resultado falso positivo de uma mamografia de rastreio (Brodersen e Thorsen, 2008).

A escala ***Revised Champion's Health Belief Model Scale*** permite medir a susceptibilidade percebida ao cancro da mama e os benefícios e barreiras percebidos à utilização da mamografia (Champion, 1999). A escala inclui seis conceitos: percepção sobre susceptibilidade ao cancro da mama; gravidade do cancro da mama;

benefícios percebidos da mamografia; barreiras percebidas à mamografia; auto-confiança e motivação de saúde (Parsa *et al.*, 2008). De acordo com este modelo de crença em saúde, as mulheres com susceptibilidade percebida ao cancro da mama e gravidade percebida do cancro da mama apresentam maior probabilidade de participar no rastreio do cancro da mama (Parsa *et al.*, 2008).

A **Breast Cancer Worry Scale** permite medir os níveis de *distress* associados à preocupação de desenvolver cancro da mama (Pereira, 2008).

### 1.6. Factores associados à participação no rastreio

As diferenças na participação em rastreios do cancro da mama e do colo do útero, organizados de base populacional e oportunistas, foram determinadas para uma amostra representativa da população da UE-15, retirada da base de dados do Eurobarómetro 66.2 *Health for all in the European Union 2006*, de acordo com o nível socioeconómico e características individuais, como o número de anos de escolaridade concluídos entre os 9 e os 25 anos, idade, residência em área rural ou urbana, estado civil, país de origem e estado de saúde auto-referido (Walsh, Silles e O'Neill, 2011). Relativamente ao rastreio do cancro da mama, este estudo revelou a existência de um gradiente socioeconómico quando o rastreio é oportunista, verificando-se que os indivíduos com um nível socioeconómico inferior participam menos no rastreio do que os mais ricos (Walsh, Silles e O'Neill, 2011). O nível educacional não interfere com a participação em nenhum dos tipos de rastreio e o estado civil casado está associado a maior participação em qualquer tipo de programa de rastreio (Walsh, Silles e O'Neill, 2011).

Outro estudo revelou uma associação negativa de menor escolaridade, minorias étnicas e ausência de seguro de saúde, em locais sem serviço público de saúde, com participação repetida em rastreio do cancro da mama (Pinckney *et al.*, 2003).

Noutro estudo, as mulheres com seguro de saúde privado apresentaram uma probabilidade cinco vezes superior de não participar no programa de rastreio organizado de base populacional oferecido pelo serviço público, quando comparadas com mulheres sem seguro de saúde privado (Esteva *et al.*, 2008). As características

associadas às mulheres com seguro de saúde privado foram: habilitações literárias mais elevadas, maior frequência de consultas ginecológicas privadas, informação sobre rastreio fornecida por ginecologista privado e maior participação em actos de saúde preventivos (Esteve *et al.*, 2008). Além disso, o principal motivo identificado para a não participação no programa de rastreio foi realizar mamografia de rastreio no serviço de saúde privado; a não recepção do convite para rastreio organizado e as barreiras percebidas ao rastreio também foram referidas (Esteve *et al.*, 2008).

Deste modo, existem diferenças significativas na participação em rastreios oportunistas de acordo com o nível socioeconómico, que não são evidentes quando o rastreio é organizado de base populacional (Walsh, Silles e O'Neill, 2011).

A probabilidade de não participar no rastreio do cancro da mama é maior nas mulheres mais velhas e nas não participantes ao primeiro convite para rastreio, diminuindo mais a probabilidade de participar à medida que aumenta o número de convites sem participação (Roman *et al.*, 2011). É possível que as mulheres mais velhas, apesar de apresentarem maior probabilidade de ter cancro da mama, tenham uma percepção menor dos benefícios do rastreio e maior dificuldade de deslocação até ao local do rastreio, associado a pior estado de saúde (Roman *et al.*, 2011).

Relativamente à utilização de cuidados de saúde, receber recomendação de rastreio pelo médico de família não influencia a participação, mas um maior número de consultas no médico de família no último ano está associado a maior participação no rastreio (Esteve *et al.*, 2008).

As mulheres na pré-menopausa, as que utilizam terapia hormonal de substituição e as que têm história familiar de cancro da mama participam mais nos programas de rastreio do cancro da mama (Roman *et al.*, 2011).

A satisfação com a experiência anterior no âmbito do rastreio do cancro da mama está associada à manutenção da participação em rastreios seguintes (Gierisch *et al.*, 2010).

### **1.7. Controvérsias sobre o rastreio do cancro da mama**

Uma revisão de oito ensaios aleatorizados, que incluiu 600.000 mulheres de 39-74 anos, não revelou associação estatisticamente significativa entre a realização de rastreio do cancro da mama e a redução da mortalidade a 13 anos, comparativamente à ausência de rastreio, quando os ensaios apresentavam uma aleatorização adequada (Gotzsche e Jorgensen, 2013). Os autores consideram a mortalidade por cancro da mama um resultado inadequado para aferir os benefícios do rastreio devido ao viés de classificação diferencial na causa de morte, referindo que, devido ao avanço terapêutico no tratamento da doença, é possível que o benefício do rastreio seja inferior ao estimado em ensaios (Gotzsche e Jorgensen, 2013). Acrescentam que em relação ao benefício da diminuição da mortalidade em 15% e aumento do risco de sobrediagnóstico e tratamento de 30%, por cada 2.000 mulheres convidadas para rastreio, a 10 anos, será evitada uma morte por cancro da mama, 10 mulheres saudáveis serão tratadas desnecessariamente e mais de 200 sofrerão *distress* psicológico e ansiedade devido a resultado falso positivo da mamografia (Gotzsche e Jorgensen, 2013). Recomendam um folheto para decisão informada por parte da população-alvo do rastreio.

Um estudo de custo-efectividade do programa de rastreio do cancro da mama do serviço nacional de saúde britânico, que compara uma coorte de mulheres rastreadas com uma coorte de mulheres não rastreadas, apontou para uma moderada efectividade a um custo de 20.000 libras por cada ano de vida ganho ajustado pela qualidade, correspondendo a um ganho de 2,7 anos de vida ganhos ajustados pela qualidade por cada mulher rastreada e 9,2 dias de ganho de sobrevivência em pessoa-tempo acima dos 35 anos (Pharoah *et al.*, 2013). Os autores referem incerteza nas estimativas do modelo, alertando para a necessidade de estudos futuros que forneçam informação definitiva.

Estudos recentes questionam a diminuição da mortalidade por cancro da mama atribuível ao rastreio da doença.

Um estudo realizado na Dinamarca comparou a mortalidade por cancro da mama antes e 14 anos depois da implementação do programa de rastreio do cancro da mama, de base populacional, tendo identificado uma redução da mortalidade

adicional à decorrente da melhoria do tratamento, correspondendo a uma redução de cerca de 22-31% (Njor *et al.*, 2014).

Um estudo realizado no Canadá, *Canadian National Breast Screening Study*, comparou a incidência e mortalidade por cancro da mama a 25 anos, em mulheres submetidas e não submetidas a rastreio do cancro da mama, concluindo que a mamografia anual em mulheres de 40 a 59 anos não reduz a mortalidade específica por cancro da mama para além da redução resultante do exame físico e terapêutica adjuvante (Miller *et al.*, 2014). A cada 424 mulheres rastreadas, verifica-se um caso de sobrediagnóstico de cancro da mama, o que equivale a que 22% de todos os casos de cancro da mama invasivo identificados através do rastreio correspondam a sobrediagnóstico (Miller *et al.*, 2014). Os autores discutem a validade dos resultados obtidos, considerando limitações do estudo *Swedish Two-County Trial*, que identificou uma redução de 31% na mortalidade por cancro da mama, a 29 anos, em mulheres rastreadas, baseada no convite para participar e não na participação efectiva, dimensão tumoral no grupo controlo superior à do grupo controlo do *Canadian National Breast Screening Study* e ausência de terapia adjuvante, factores que influenciam a mortalidade (Miller *et al.*, 2014). Os autores recomendam reavaliação do valor da mamografia de rastreio (Miller *et al.*, 2014).

Em resposta às recentes controvérsias relativas ao benefício da mamografia de rastreio, foi sugerida a implementação de estratégias de rastreio baseadas no risco, permitindo melhorar a razão risco-benefício do rastreio do cancro da mama, ou seja, definir *guidelines* para identificar as mulheres que mais possam beneficiar da mamografia de rastreio, nomeadamente as que apresentem risco aumentado de cancro da mama, considerando a densidade do tecido mamário, história familiar de cancro da mama, nível de hormonas sexuais, entre outros factores de risco conhecidos (Kerlikowske, O’Kane e Esserman, 2014). As estratégias baseadas no risco permitiriam adaptar a periodicidade e modalidade de rastreio, para melhorar a detecção de tumores e minimizar os riscos do rastreio do cancro da mama (Kerlikowske, O’Kane e Esserman, 2014).

Marmot *et.al* (2013) realizaram uma revisão independente sobre os benefícios e riscos do rastreio do cancro da mama, na qual consideraram a redução da



mortalidade pela doença em mulheres com oferta de rastreio *versus* sem oferta de rastreio, uma medida adequada para aferir o benefício do rastreio. Também concordaram que a melhor evidência do benefício do rastreio é proveniente de ensaios controlados aleatorizados, correspondendo a uma redução estimada de 20% na mortalidade por cancro da mama em mulheres convidadas para rastreio (Marmot *et al.*, 2013). A evidência mais recente de estudos observacionais foi questionada pelos autores, devido a dúvidas metodológicas relacionadas com viés e desenho de estudo (Marmot *et al.*, 2013).

Gunsoy, Garcia-Closas e Moss (2014) concluíram, usando um modelo de simulação de Markov, que a estimativa de redução da mortalidade e o aumento de sobrediagnóstico dependem da periodicidade de realização do rastreio, do grupo etário incluído e da taxa de participação da população-alvo, o que pode contribuir para explicar os diferentes resultados obtidos previamente em ensaios aleatorizados e estudos observacionais.

### **1.8. Fundamentação do projecto de investigação**

O cancro da mama apresenta a maior taxa de incidência de cancro em mulheres e é uma das principais causas de mortalidade por doença oncológica em Portugal e no mundo (IARC,2010). A sobrevivência ao cancro da mama tem aumentado devido aos avanços terapêuticos e ao rastreio da doença (Bosetti *et al.*, 2012; Sant *et al.*, 2009).

A detecção da doença numa fase precoce é o principal factor prognóstico favorável e só é possível através do rastreio (Esteva *et al.*, 2008). O rastreio contribui para a diminuição da mortalidade por cancro da mama, mas depende de taxas de participação elevadas da população-alvo para atingir os resultados obtidos em ensaios clínicos (Esteva *et al.*, 2008), bem como da repetição da mamografia de acordo com a periodicidade prevista no programa de rastreio (Salz, DeFrank e Brewer, 2011), para atingir o benefício máximo (Gierisch *et al.*, 2010). A redução da taxa de mortalidade atribuível ao rastreio varia entre os 10 e os 65% (Berry *et al.*, 2005; Kalager *et al.*, 2010). O principal desafio para a saúde pública é motivar as mulheres para iniciar e manter a adesão ao rastreio (O'Neill *et al.*, 2008).

Um risco importante do rastreio do cancro da mama é a obtenção de um resultado falso positivo devido ao impacto psicológico adverso, aos efeitos controversos em relação à participação em rastreios posteriores e ao elevado risco cumulativo da obtenção de um resultado falso positivo durante a vida da mulher (Brewer, Salz e Lillie, 2007; Lampic, Thurfjelle e Sjoden, 2003; Pinckney *et al.*, 2003; Roman *et al.*, 2011). A obtenção de um resultado falso positivo à primeira participação no rastreio do cancro da mama está associada a menor participação posterior no rastreio (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Roman *et al.*, 2011).

A área geográfica de influência da ARSC,IP tem um programa de rastreio do cancro da mama, organizado e de base populacional, com 100% de cobertura geográfica desde 2001, tendo sido rastreadas na volta de rastreio de 2009-2010 191.960 mulheres, das quais 6.187 obtiveram uma mamografia de rastreio positiva, sendo 5.534 falsos positivos ou resultados duvidosos (Portugal. Ministério da Saúde. ARSC, 2011).

A ausência de estudos na população portuguesa, a existência de um rastreio organizado na região centro, a proporção de falsos positivos na volta de rastreio prévia e as consequências da obtenção de um resultado falso positivo descritas na literatura justificam a investigação do efeito de um resultado falso positivo da mamografia de rastreio na *não participação* em voltas de rastreio subsequentes, bem como os factores associados à *não participação*, nas mulheres da área geográfica de influência da ARSC,IP elegíveis para rastreio do cancro da mama.

A identificação dos factores associados à *não participação* em programas de rastreio organizados permitirá adoptar medidas adequadas à obtenção da maior taxa de participação possível e sua manutenção ao longo do tempo (Esteva *et al.*, 2008; Salz, DeFrank e Brewer, 2011).

O presente estudo poderá contribuir para aumentar o conhecimento numa área sem registo de estudos efectuados em Portugal, permitindo identificar mulheres com factores associados a maior probabilidade de *não participação* em rastreio futuro, para que posteriormente se identifiquem e apliquem medidas para aumentar a taxa de participação no programa de rastreio.

## 2. OBJECTIVOS

A finalidade do estudo é determinar o efeito da obtenção de um resultado falso positivo da leitura na *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, no âmbito de um programa de rastreio organizado de base populacional, na área geográfica da ARSC,IP, bem como os factores associados à *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

Colocam-se as seguintes hipóteses de investigação:

- A. Pretende-se investigar a hipótese de a obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio influenciar a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.
- B. Pretende-se investigar a hipótese de determinados factores sociodemográficos, relacionados com o rastreio e com a anamnese, influenciarem a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

### 2.1.Objectivos gerais

A. Determinar o efeito de um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio na *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

B. Determinar a associação entre determinados factores sociodemográficos, relacionados com o rastreio e com a anamnese, e a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

## 2.2 Objectivos específicos

A.1. Determinar as medidas de efeito absoluto e relativo da obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

A.1.1. Relativamente às medidas de efeito absoluto, determinar a diferença de riscos da obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

A.1.2. Relativamente às medidas de efeito relativo, determinar o risco relativo e a fracção etiológica da obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama.

B.1. Determinar a associação entre os seguintes factores sociodemográficos e a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama: estado civil, idade, tipologia de área urbana (TIPAU (2009)) de residência, unidade territorial (NUTS III (1999)) de rastreio e grupo socioeconómico.

B.2. Determinar a associação entre os seguintes factores relacionados com o rastreio e a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama: grupos comparativos (falso positivo da leitura *versus* mamografia negativa), número de participações anteriores, intervalo entre voltas e aferição do resultado da mamografia.

B.3. Determinar a associação entre os seguintes factores relacionados com a anamnese e a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama: antecedentes familiares de cancro da mama, antecedentes pessoais de patologia

mamária, antecedentes pessoais de cirurgia mamária, antecedentes de mamografia fora do programa de rastreio, hábitos pessoais de auto-exame da mama.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Tipo de estudo

Neste estudo pretende-se medir a associação entre a obtenção de um resultado falso positivo da leitura numa volta de rastreio do cancro da mama e a *não participação* na volta consecutiva desse rastreio, ou seja, pretende-se medir o **evento não participação** em função da **exposição** aos grupos comparativos mamografia negativa e falso positivo da leitura, definidos de acordo com o resultado da leitura e aferição da mamografia realizada na volta de rastreio anterior (Figura 1). Como implica a observação de períodos de tempo distintos, um para a exposição e outro para o evento em estudo, introduz um desenho de estudo observacional longitudinal (Bonita *et al.*, 2006). A exposição (falso positivo da leitura) ocorre na primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama e o evento (*não participação*) na segunda volta; as voltas de rastreio apresentam periodicidade bienal, pelo que o intervalo esperado entre duas voltas de rastreio consecutivas é de  $23 \pm 2$  meses.

Além disso, é um estudo em que tem que se partir obrigatoriamente da exposição para o evento, pois na fonte de informação apenas são registados dados das participantes em cada volta de rastreio, assumindo-se a ausência de registo na segunda volta como *não participação* (evento em estudo) o que obriga a um estudo de coorte (Bonita *et al.*, 2006).

O estudo de coorte é o tipo de estudo mais indicado quando se pretendem determinar diferenças entre grupos com exposição diferente, face a um determinado resultado que ocorre posteriormente à exposição, quando a obtenção da informação relativa ao resultado apenas é possível partindo da informação de exposição (Bonita *et al.*, 2006). Além disso, no estudo de coorte os indivíduos estão livres do evento no início do estudo, sendo possível no final do período de estudo identificar os novos casos do evento (Bonita *et al.*, 2006).

As limitações de tempo de execução do estudo obrigam a um tipo de estudo de coorte histórico (ou retrospectivo) em que se utiliza informação retrospectiva, observada prospectivamente (Bonita *et al.*, 2006). A existência de um registo de participação

no programa de rastreio do cancro da mama permite recolher prospectivamente dados de um período de tempo já decorrido, transformando-se num estudo de coorte histórico.

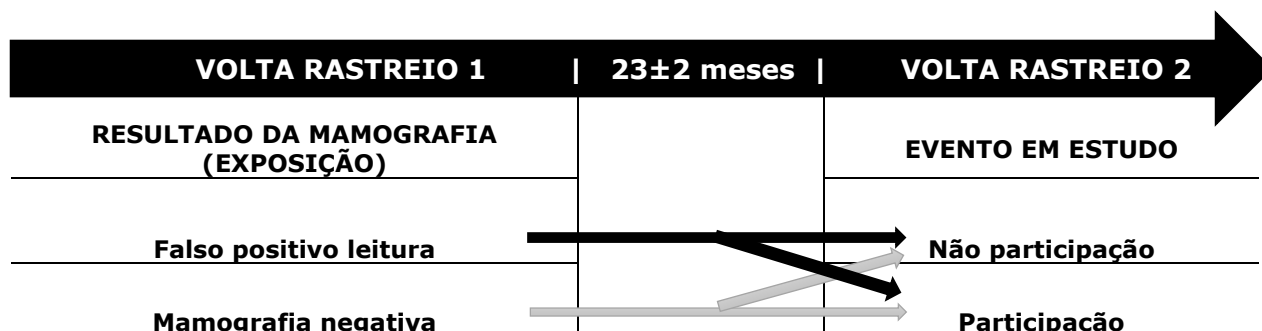


Figura 1. Representação da exposição e evento do estudo de coorte histórico.

### 3.2. População

A população-alvo é a população de interesse primário para o estudo, a população-alvo identificável corresponde à população-alvo que é identificável nos sistema de registo de informação e a população em estudo é a população-alvo identificável após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para o estudo (Aguiar, 2007). Os resultados obtidos na população de estudo são generalizáveis para a população-alvo, quando existe representatividade (Aguiar, 2007).

**População-alvo:** mulheres elegíveis para rastreio do cancro da mama, residentes na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 69 anos.

**População-alvo identificável:** mulheres elegíveis para rastreio do cancro da mama, residentes na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 69 anos, nas duas últimas voltas de rastreio terminadas a 09 de Maio de 2012, registadas na base de dados LPCC – região centro.

**População em estudo:** mulheres elegíveis para rastreio do cancro da mama, residentes na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 67 anos, que participam na primeira de duas voltas de rastreio consecutivas, obtendo mamografia negativa ou falso positivo da leitura, mantendo-se elegíveis para participar na segunda de duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012.

**Critérios de inclusão:** mulher elegível para rastreio do cancro da mama, residente na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 67 anos, que participa em pelo menos uma das duas últimas voltas de rastreio terminadas a 09 de Maio de 2012, e obtém mamografia de rastreio negativa ou falso positivo da leitura.

**Critérios de exclusão:** ausência de registo de variáveis de rastreio; obtenção de um resultado verdadeiro positivo da leitura ou falta à consulta de aferição na primeira de duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012; desenvolvimento de cancro da mama de intervalo entre duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012; idade >67 anos na primeira de duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012.

**Unidade de investigação:** mulher elegível para rastreio do cancro da mama, residente na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 67 anos, que participa na primeira de duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012, obtendo mamografia negativa ou falso positivo da leitura, mantendo-se elegível para participar na segunda volta de rastreio.

A **população em estudo**, ou seja, a população-alvo identificável que obedece aos critérios de inclusão e exclusão, é constituída por 171.683 mulheres, das quais 5.480 obtiveram um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio e 166.203 mamografia negativa na primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama, terminadas a 09 de Maio de 2012, na área de intervenção da ARSC,IP.



Nessa primeira volta de rastreio participaram 190.352 mulheres, tendo sido excluídas da população-alvo identificável:

- a) devido a ausência de elegibilidade para a volta seguinte de rastreio, 16.459 mulheres com idade >67 anos na primeira volta, 699 com resultado verdadeiro positivo da leitura da mamografia de rastreio, 108 por falta a consulta de aferição após um resultado positivo na mamografia de rastreio, uma com indicação para manter controlo a 12 meses após aferição;
- b) devido a ausência de registo de variáveis de rastreio, uma por não ser possível determinar o número de participações anteriores à primeira volta de rastreio e 1.401 por ausência de registo de data de convocatória para a volta de rastreio consecutiva.

Não foi possível identificar as mulheres que desenvolveram cancro da mama de intervalo, deixando de ser elegíveis para participação subsequente no programa de rastreio do cancro da mama, devido à inexistência de cruzamento de informação com o Registo Oncológico Regional do Centro, base de dados onde são registados os novos casos de doença. O cancro da mama de intervalo é definido como cancro diagnosticado entre as voltas de rastreio, que pode reflectir cancro que não foi identificado na mamografia de rastreio ou cancro altamente agressivo dificilmente detectável através de rastreio (Fenton e Miglioretti, 2012).

### **3.3. Fonte de informação e recolha de dados**

As variáveis foram recolhidas da base de dados de registo público da Liga Portuguesa Contra o Cancro- região centro, no âmbito da parceria entre a ARSC,IP e a LPCC – Núcleo Regional do Centro para o programa de rastreio do cancro da mama na região centro.

### 3.4. Variáveis em estudo e sua definição operacional

O plano de operacionalização das variáveis estudadas está disponível em anexo (Anexo 1).

#### 3.4.1. Variável dependente

A variável dependente do estudo é a incidência de ***não participação*** na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama, variável nominal com as categorias *não participação* e *participação*.

#### 3.4.2. Variáveis independentes

Os factores de risco são características associadas a um risco aumentado da ocorrência do evento em estudo (Fletcher, Robert Fletcher e Fletcher, 2013).

Embora os factores de risco possam predizer a ocorrência de um evento, não são necessariamente a sua causa (Fletcher, Robert Fletcher e Fletcher, 2013). Assim os factores de risco podem ser causais (determinam a ocorrência do evento e a sua remoção diminui o risco) ou marcadores (indicam uma probabilidade aumentada do evento, mas a sua remoção não elimina o excesso de risco) (Fletcher, Robert Fletcher e Fletcher, 2013). A exposição a um factor de risco significa que o indivíduo contactou com o factor de risco previamente ao evento em estudo (Fletcher, Robert Fletcher e Fletcher, 2013).

Habitualmente não existe uma relação de um para um entre um factor de risco e um evento em estudo, o que significa que um factor de risco pode causar vários eventos e o mesmo evento pode ter múltiplos factores de risco (Fletcher, Robert Fletcher e Fletcher, 2013). A multicausalidade introduz os conceitos de confundimento e modificação do efeito.

O confundimento é o erro na estimativa da medida de associação entre um factor de risco e o evento em estudo que ocorre quando há diferenças na comparação dos grupos para além do factor de risco em estudo. O factor de confundimento está simultaneamente associado à exposição e ao evento em estudo (Bhopal, 2002). Um

factor de confundimento pode distorcer a dimensão aparente do evento em estudo, podendo ocorrer quando um factor que é determinante do evento não está uniformemente distribuído entre os grupos em comparação (exposto e não exposto) (Wallace, 2007). Um factor de confundimento não é consequência da exposição ao factor de risco e pode ocorrer mesmo na ausência de risco (Wallace, 2007).

A modificação de efeito é uma alteração na medida de associação entre um factor de risco e o evento epidemiológico em estudo, por uma terceira variável, a qual fornece informação adicional sobre a associação (Wallace, 2007). A modificação de efeito, contrariamente ao confundimento, ocorre quando dois factores causais, de risco ou protectores, interagem (interacção estatística) para reduzir ou potenciar o risco do evento (Bhopal, 2002).

A falha na medição e no controlo do confundimento podem conduzir a conclusões espúrias sobre o enviesamento do risco, assim como a falha na pesquisa do enviesamento do risco pode conduzir a uma falsa medida do risco global, devendo ser controladas, nomeadamente, ao nível da análise estatística (Bhopal, 2002).

Neste estudo consideraram-se:

- a) factores sociodemográficos (estado civil, idade, tipologia de área urbana (TIPAU (2009)) de residência, unidade territorial (NUTS III (1999)) de rastreio e grupo socioeconómico)
- b) factores relacionados com o rastreio (grupos comparativos, com expostos correspondentes a falso positivo da leitura e não expostos correspondentes a mamografia negativa; número de participações anteriores; intervalo entre voltas e aferição do resultado da mamografia);
- c) factores relacionados com a anamnese (antecedentes familiares de cancro da mama, antecedentes pessoais de patologia mamária, antecedentes pessoais de cirurgia mamária, antecedentes de mamografia fora do programa de rastreio, hábitos pessoais de auto-exame da mama).

### **Factores sociodemográficos**

A **idade**, variável numérica, corresponde ao número de anos que a mulher tem à data da realização da mamografia de rastreio na primeira de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama.

A **unidade territorial de rastreio**, variável categórica, corresponde à nomenclatura de unidades territoriais para fins estatísticos (NUTS) III (1999) da área geográfica da ARSC,IP (conforme definida pelos Decreto-lei 222/2007, Decreto-lei 317/99 e Lei 21/2010), onde foi realizada a última mamografia de rastreio (Figura 2). Apresenta as categorias de: *Baixo Mondego* (inclui os concelhos de Cantanhede, Coimbra, Condeixa-a-Nova, Figueira da Foz, Mira, Montemor-o-Velho, Penacova, Soure); *Baixo Vouga* (inclui os concelhos de Águeda, Albergaria-a-Velha, Anadia, Aveiro, Estarreja, Ílhavo, Mealhada, Murtosa, Oliveira do Bairro, Ovar, Sever do Vouga, Vagos); *Beira Interior Norte* (inclui os concelhos de Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Guarda, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Trancoso); *Beira Interior Sul* (inclui os concelhos de Castelo Branco, Idanha-a-Nova, Penamacor, Vila Velha de Ródão); *Cova da Beira* (inclui os concelhos de Belmonte, Covilhã, Fundão); *Dão-Lafões* (inclui os concelhos de Aguiar da Beira, Carregal do Sal, Castro Daire, Mangualde, Mortágua, Nelas, Oliveira de Frades, Penalva do Castelo, Santa Comba Dão, São Pedro do Sul, Sátão, Tondela, Vila Nova de Paiva, Viseu, Vouzela); *Pinhal Interior Norte* (inclui os concelhos de Alvaiázere, Ansião, Arganil, Castanheira de Pêra, Figueiró dos Vinhos, Góis, Lousã, Miranda do Corvo, Oliveira do Hospital, Pampilhosa da Serra, Pedrógão Grande, Penela, Tábua, Vila Nova de Poiares); *Pinhal Interior Sul* (inclui os concelhos de Mação, Oleiros, Proença-a-Nova, Sertão, Vila de Rei); *Pinhal Litoral* (inclui os concelhos de Batalha, Leiria, Marinha Grande, Pombal, Porto de Mós) e *Serra da Estrela* (inclui os concelhos de Fornos de Algodres, Gouveia, Seia).

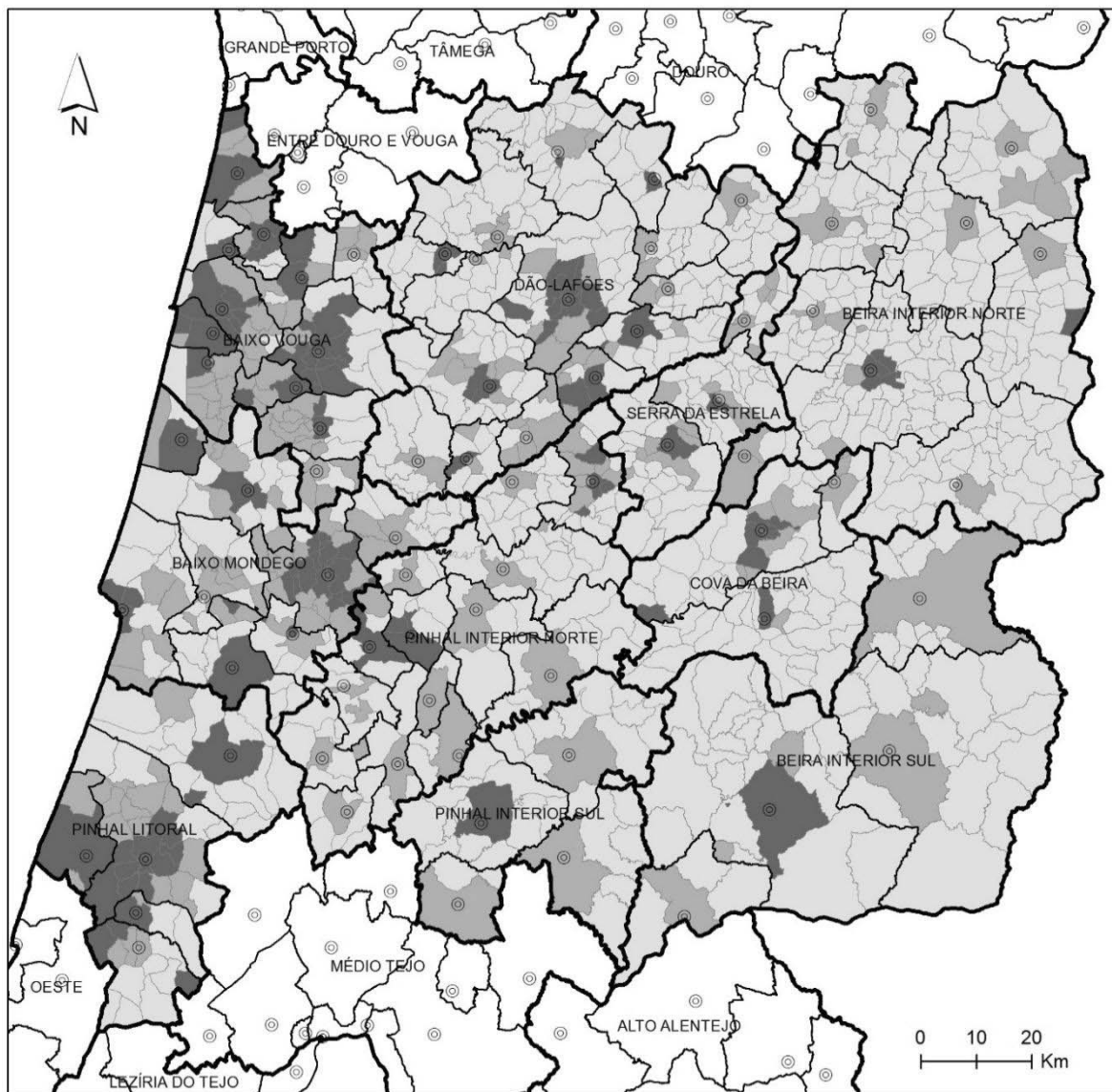
A **tipologia de área urbana de residência**, variável categórica, corresponde à tipologia de área urbana (2009) do sistema de metainformação do Instituto Nacional de Estatística (Figura 2) (INE, 2012). Apresenta as categorias de *área*

*predominantemente urbana, área mediamente urbana e área predominantemente rural.*

*A área predominantemente urbana* é a “freguesia que contempla, pelo menos, um dos seguintes requisitos: 1) o maior valor da média entre o peso da população residente na população total da freguesia e o peso da área na área total da freguesia corresponde a espaço urbano, sendo que o peso da área em espaço de ocupação predominantemente rural não ultrapassa 50% da área total da freguesia; 2) a freguesia integra a sede da Câmara Municipal e tem uma população residente superior a 5.000 habitantes; 3) a freguesia integra total ou parcialmente um lugar com população residente igual ou superior a 5.000 habitantes, sendo que o peso da população do lugar no total da população residente na freguesia ou no total da população residente no lugar, é igual ou superior a 50%”.

*A área mediamente urbana* é a freguesia que contempla, pelo menos, um dos seguintes requisitos: “1) o maior valor da média entre o peso da população residente na população total da freguesia e o peso da área na área total da freguesia corresponde a espaço urbano, sendo que o peso da área de espaço de ocupação predominantemente rural ultrapassa 50% da área total da freguesia; 2) o maior valor da média entre o peso da população residente na população total da freguesia e o peso da área na área total da freguesia corresponde a espaço urbano em conjunto com espaço semi-urbano, sendo que o peso da área de espaço de ocupação predominantemente rural não ultrapassa 50% da área total da freguesia; 3) a freguesia integra a sede da Câmara Municipal e tem uma população residente igual ou inferior a 5.000 habitantes; 4) a freguesia integra total ou parcialmente um lugar com população residente igual ou superior a 2.000 habitantes e inferior a 5.000 habitantes, sendo que o peso da população do lugar no total da população residente na freguesia ou no total da população residente no lugar, é igual ou superior a 50%”.

*A área predominantemente rural* é a “freguesia não classificada como área predominantemente urbana nem área mediamente urbana”.



**Figura 2. Representação geográfica da nomenclatura de unidades territoriais para fins estatísticos (NUTS), nível III (1999), e tipologia de área urbana das freguesias da área geográfica da Administração Regional de Saúde do Centro, IP (2009).**

Fonte: Departamento de Saúde Pública ARSC,IP.

O **estado civil**, variável categórica, corresponde ao estado civil mencionado pela participante à data da última participação no programa de rastreio do cancro da mama. Apresenta as categorias de casada, divorciada, solteira e viúva.

O **grupo socioeconómico**, variável categórica, corresponde ao grupo socioeconómico, conforme os cinco grupos definidos pelo Eurobarómetro de acordo com a profissão (Walsh, Silles e O'Neill., 2011): o *grupo 1* inclui as profissões de advogada, médica, contabilista e arquitecta independentes ou por conta de outrem, proprietária de negócio, proprietária ou co-proprietária de empresa, proprietária de loja, artista e directora ou Directora Geral; o *grupo 2* as profissões de chefe de departamento, gestora júnior, professora, técnica, polícia, bombeira, empregada da restauração ou em hospital; o *grupo 3* as profissões de secretária, comercial e condutora; o *grupo 4* as profissões de trabalhadora rural, manual, não diferenciada e supervisora de nível baixo e o *grupo 5* o trabalho não remunerado.

### **Factores relacionados com o rastreio**

A definição das variáveis deste grupo é consequência da organização do programa de rastreio do cancro da mama da região centro conforme seguidamente explicitado e ilustrado na Figura 3.

O resultado da leitura da mamografia de rastreio (mamografia realizada em mulher assintomática), no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama na região centro, era apresentado de acordo com a classificação *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS) em cinco categorias. A *categoria 1* engloba as mamas simétricas e sem massas ou outras alterações; a *categoria 2* inclui achados benignos; a *categoria 3* corresponde a achados provavelmente benignos, com um risco de malignidade inferior a 2%; a *categoria 4* corresponde a anomalias suspeitas com um risco de malignidade superior ao da categoria 3 e a *categoria 5* corresponde às lesões com uma probabilidade igual ou superior a 95% de malignidade (*American College of Radiology*, 2003).

As categorias 1 e 2 indicam que não existe evidência mamográfica de malignidade, correspondendo por isso a mamografia negativa. As categorias 3, 4 e 5 exigem investigação posterior e, por isso, correspondem a mamografia positiva.

As mulheres com mamografia positiva são encaminhadas para consulta de aferição onde realizam exames de aferição, que podem ser não invasivos, onde se inclui a aferição clínica e imagiológica (mamografia ou ecografia), ou invasivos, onde se inclui a aferição citológica (citologia aspirativa por agulha fina).

Quando o resultado da aferição de uma mamografia de rastreio positiva é negativo para cancro da mama, a mulher é incluída no grupo comparativo falso positivo da leitura da mamografia, sendo elegível para a volta consecutiva de rastreio.

Quando o resultado da aferição é positivo, não é possível excluir a existência de cancro da mama, sendo necessário encaminhar para consulta hospitalar de referência. Neste caso, a mulher continua o seguimento em consulta hospitalar e não é elegível para a volta consecutiva de rastreio.

Também pode ocorrer: não realização da aferição por falta da mulher à consulta; aferição em curso quando o resultado da citologia aspirativa por agulha fina está pendente; resultado duvidoso que mantém a mulher em controlo de aferição a 6 ou 12 meses, podendo obter um resultado negativo e ser considerada um falso positivo da leitura, situação em que é elegível para a volta de rastreio consecutiva, ou um resultado positivo com indicação para consulta hospitalar de referência. Na contagem de falsos positivos da leitura não foi possível distinguir os falsos positivos identificados na primeira aferição dos identificados após controlo, pelo que foram tratados de forma agregada.

O intervalo entre duas voltas consecutivas de rastreio, no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama na região centro, deve ser de aproximadamente 24 meses ( $23 \pm 2$  meses). A optimização do uso dos recursos disponíveis para rastreio conduz à realização de cada volta de rastreio em dois anos consecutivos, ou seja, os concelhos que integram as NUTS III são rastreados em anos alternados. Neste estudo a primeira volta de rastreio foi realizada entre 04 de Setembro de 2006 e 18 de Maio de 2010, enquanto a segunda volta de rastreio decorreu de 15 de Julho de 2009 a 09 de maio de 2012 (Figura 3).



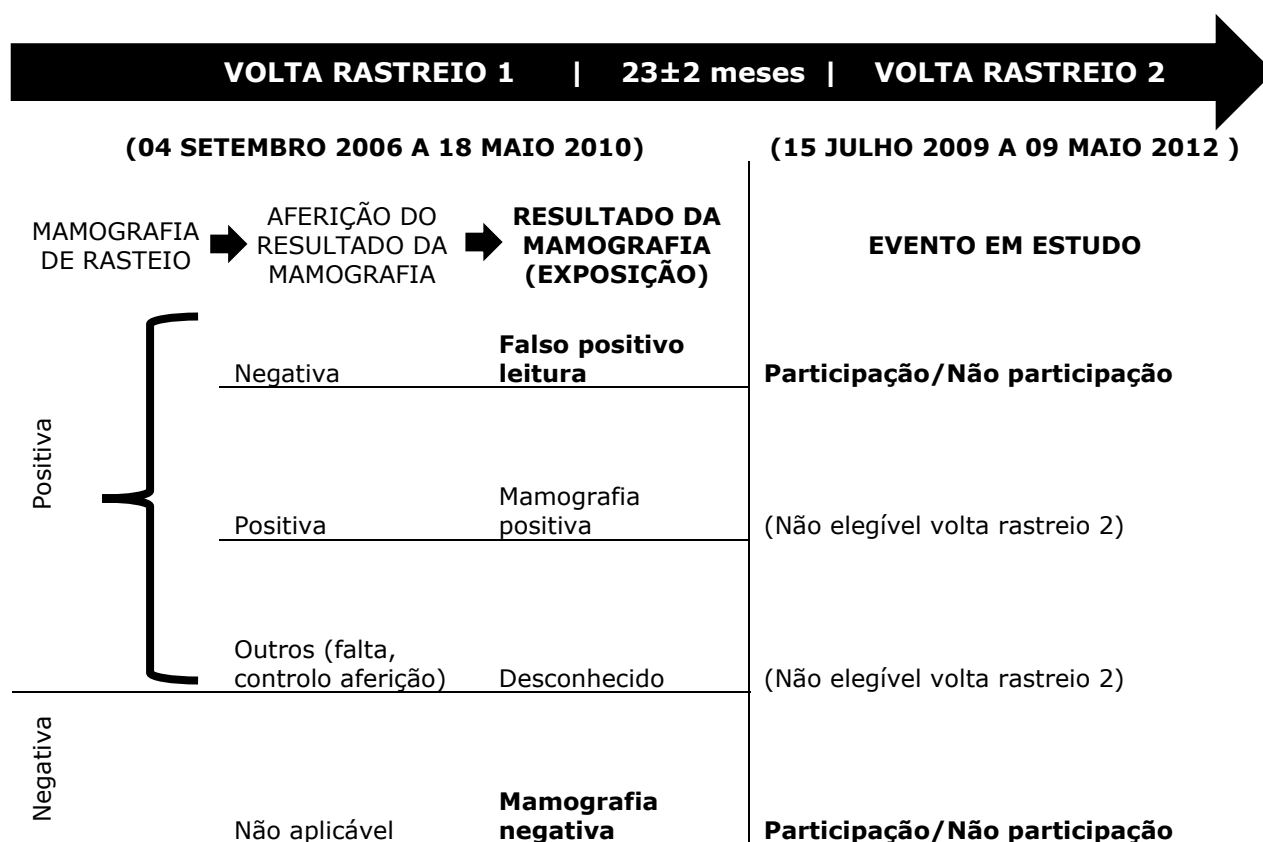


Figura 3. Representação da operacionalização do programa de rastreio do cancro da mama na região centro.

O **grupo comparativo**, variável dicotómica com as categorias mamografia negativa e falso positivo da leitura, resulta da combinação da leitura e aferição da mamografia de rastreio efectuada na primeira de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama.

A **participação anterior**, variável numérica, refere-se ao número de participações no programa de rastreio do cancro da mama anteriores à primeira de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama.

O **intervalo entre duas voltas de rastreio consecutivas**, variável numérica, refere-se ao número de meses de intervalo entre a data de participação na primeira de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama e a data de convocatória para a segunda volta, no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama na região centro.

A ***aferição do resultado da mamografia***, variável categórica com as categorias não aplicável, aferição clínica e/ou imagiológica e aferição citológica. As categorias aferição clínica e/ou imagiológica e aferição citológica aplicam-se aos resultados de mamografia positivos e a categoria não aplicável aos resultados de mamografia negativos, obtidos na primeira de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama.

### **Factores da anamnese**

As variáveis da anamnese são recolhidas a partir de um questionário de auto-resposta desenvolvido pela LPCC para as mulheres que participam no programa de rastreio do cancro da mama.

Os antecedentes familiares de **cancro da mama**, são variáveis dicotómicas para os graus de parentesco **mãe, avó, irmã, filha ou tia**, que, quando afirmativas, se referem à existência de familiares com cancro da mama.

A variável ***antecedentes pessoais de patologia mamária*** é uma variável dicotómica que, quando afirmativa, inclui os casos de dor, aumento do volume mamário, nódulos, corrimento mamário, retracção mamária ou modificação da pele.

A variável ***antecedentes pessoais de cirurgia mamária*** é uma variável dicotómica que, quando afirmativa, inclui todos os procedimentos cirúrgicos mamários.

A variável ***antecedentes de mamografia fora do rastreio*** é uma variável dicotómica que, quando afirmativa, se refere a histórico de mamografias realizadas na ausência ou presença de sinais ou sintomas clínicos fora do âmbito do programa de rastreio do cancro da mama na região centro.

A variável ***hábitos pessoais de auto-exame da mama*** é uma variável dicotómica que, quando afirmativa, se refere a hábito de realização de auto-exame da mama.

### 3.5. Análise de dados

A análise dos dados recolhidos inclui análise descritiva e inferencial das hipóteses de investigação envolvendo múltiplas variáveis independentes.

#### 3.5.1. Medidas de efeito do falso positivo da leitura da mamografia na *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama

Uma medida de efeito é uma quantidade que mede o efeito de um factor na frequência ou risco de um evento em estudo (Friis e Sellers, 2014). Para estimar o efeito potencial do evento em estudo utilizam-se comparações que podem ser absolutas (diferença de riscos) ou relativas (fracção etiológica) (Wallace, 2007). A associação exposição-evento tem implicações diferentes para o risco individual e o impacto populacional, ou seja, um risco modesto para o indivíduo pode ser significativo para a população (Friis e Sellers, 2014). O impacto de uma exposição na população depende da força da associação entre a exposição e a doença, da taxa de incidência de doença na população e da prevalência da exposição na população (Friis e Sellers, 2014). Exposições de elevada prevalência e baixo risco relativo podem ter maior impacto na saúde da população comparativamente a exposições de baixa prevalência e elevado risco relativo, que têm maior impacto a nível individual (Friis e Sellers, 2014).

A **diferença de riscos**, ou risco atribuível, corresponde à diferença entre a taxa de incidência do evento em estudo (*não participação*) no grupo de expostos (falso positivo da leitura) e a taxa de incidência do evento no grupo de não expostos (mamografia negativa). A diferença de riscos mede a quantidade que um factor (falso positivo da leitura) adiciona ao risco de um determinado evento em estudo (Friis e Sellers, 2014; Wallace, 2007).

A **fracção etiológica** ou fracção atribuível é definida como a proporção da incidência do evento no grupo de expostos que é devida à exposição, para os efeitos devidos a um único factor de exposição; geralmente varia no mesmo sentido e magnitude do

risco relativo (Friis e Sellers, 2014; Wallace, 2007). A fórmula de cálculo da fracção etiológica é:

Fracção etiológica = (incidência de *não participação* no grupo falso positivo da leitura - incidência de *não participação* no grupo mamografia negativa) / incidência de *não participação* no grupo falso positivo da leitura.

O **número necessário expor** corresponde ao inverso da diferença de risco, traduzindo o número de mulheres que é necessário expor a um resultado falso positivo da leitura para se obter um caso de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (Aguiar, 2007).

O **risco relativo** fornece uma estimativa da magnitude da associação entre a exposição e o evento em estudo (Friis e Sellers, 2014). O risco relativo significativamente inferior a um aponta para o presumível efeito protector da exposição para a ocorrência do evento em estudo; o risco relativo igual à unidade não traduz evidência de associação entre o evento em estudo e a exposição; o risco relativo significativamente superior a um aponta para o presumível efeito de risco da exposição para a ocorrência do evento em estudo (Wallace, 2007).

### 3.5.2. Análise estatística descritiva

A análise estatística descritiva consistiu na distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis independentes categóricas e para a variável dependente; para as variáveis independentes numéricas calcularam-se as medidas de tendência central (média e mediana) e as medidas de dispersão (desvio-padrão, amplitude de variação com mínimo e máximo) (Aguiar, 2007).

### 3.5.3. Análise estatística bivariável

A análise estatística inferencial até duas variáveis consistiu no teste do qui-quadrado ou exacto de Fisher para determinar a associação entre as outras variáveis independentes categóricas e a variável dependente e na análise de regressão de Poisson bivariável entre as variáveis independentes numéricas e a variável

dependente de resultado (Aguiar, 2007). Estes testes permitem ver se a associação das variáveis independentes com a variável dependente é estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Aguiar, 2007). A significância estatística mede o erro cometido ao rejeitar a hipótese nula sendo esta verdadeira, ou seja, mede a incerteza dos resultados obtidos (Aguiar, 2007). A potência estatística ajuda a avaliar a probabilidade de a associação ser detectada quando presente (Wallace, 2007).

Mediu-se a magnitude e o sentido da associação, através do risco relativo, com os respectivos intervalos de confiança a 95% (Aguiar, 2007). Nesta análise, as variáveis numéricas foram também incluídas com os dados agrupados em categorias. Os intervalos de confiança traduzem a variação amostral na estimativa estatística, mas não controlam os erros, nomeadamente viés no desenho do estudo e análise estatística (Altman, Machin e Bryant, 2000). A significância estatística, para medidas de efeito relativas, verifica-se quando o intervalo de confiança da estimativa não inclui a unidade (Wallace, 2007).

Uma das questões conceptuais do risco relativo é que a taxa de incidência no grupo de referência (mamografia negativa) não é, na generalidade das situações, igual a zero; de facto, para uma doença comum que pode ter múltiplas causas, a taxa pode ser elevada no grupo de referência devido ao efeito das outras causas além da exposição de interesse (Friis e Sellers, 2014). Ou seja, quando a etiologia da doença é multifactorial, mesmo na ausência de exposição ao factor de interesse, existiria um determinado número de casos entre o grupo não expostos (Friis e Sellers, 2014).

Deste modo, é importante aferir o contributo de cada variável para o evento em estudo, através da análise estatística multivariável, que possibilita o ajustamento simultâneo para um determinado número de variáveis, que podem ser eventuais factores de confundimento ou modificadoras de efeito (Wallace, 2007).

#### **3.5.4. Análise estatística multivariável**

A análise de regressão múltipla utiliza-se quando existem várias variáveis explicativas do evento em estudo e produz uma equação de regressão cujos

coeficientes de regressão traduzem o peso de cada variável para o evento em estudo, ajustando para as restantes variáveis do modelo (Altman, Machin e Bryant, 2000).

A análise de regressão usa-se para prever uma variável de resultado (*não participação*) em função de outra, enquanto a análise de correlação mede a associação entre os valores das duas variáveis; os objectivos destas análises são distintos e apenas um tipo de análise deve ser usada (Altman, Machin e Bryant, 2000).

A utilização da análise de regressão logística múltipla para controlo do confundimento entre as várias variáveis independentes (Aguiar, 2007; Bonita *et al.*, 2006) traduz o risco através de *odds ratio* ajustados. Esta medida de risco sobrestima de modo directamente proporcional o risco relativo em estudos de coorte quando o evento em estudo é frequente ( $> 10\%$ ), aproximando-se do risco relativo quando o evento em estudo é raro ( $< 5\%$ ) (Diaz-Quijano, 2012; Knol *et al.*, 2012). A sobrestimativa é tanto mais elevada quanto mais frequente for o evento em estudo, caso o *odds ratio* seja superior à unidade, verificando-se subestimativa quando inferior à unidade que também varia directamente com o valor do *odds ratio* (Zhang e Yu, 1998). Estima-se que 40% dos estudos de coorte que utilizam a análise de regressão logística múltipla produzam *odds ratio* ajustados que se desviam mais de 20% do risco relativo (Knol *et al.*, 2012).

Em 1998, Zhang e Yu propuseram uma medida de correcção do *odds ratio* e dos respectivos intervalos de confiança, para utilizar em estudos de coorte, quando o evento em estudo fosse frequente ( $> 10\%$ ) e a estimativa do *odds ratio* superior a 2,5 ou inferior a 0,5. Em 2003, McNutt *et al.* consideraram incorrecta a fórmula criada por Zhang e Yu para correcção do *odds ratio* enquanto estimativa do risco relativo para eventos frequentes.

Vários autores analisaram o uso de análises estatísticas alternativas à regressão logística múltipla para calcular o risco relativo ajustado, nomeadamente a análise estratificada, a análise log-binomial, a análise de regressão de Poisson, a análise de regressão de Cox e a análise de Mantel-Haenszel (Aguiar e Nunes, 2013; Diaz-Quijano, 2012; Knol *et al.*, 2012; McNutt *et al.*, 2003; Zou, 2004). Entre outras, as técnicas de análise referidas foram consideradas válidas, embora a análise de

regressão de Cox seja mais indicada para estudos de sobrevivência, a análise de regressão log-binomial possa ter eventuais problemas de convergência no ajustamento para várias variáveis, tendo também sido referida a possibilidade de intervalos de confiança mais largos com a análise de regressão de Poisson (Diaz-Quijano, 2012; Knol *et al.*, 2012; McNutt *et al.*, 2003; Zou, 2004). Apesar disso, Zou (2004) afirma a inexistência desse eventual problema com amostras  $\geq 100$  indivíduos na análise de regressão de Poisson, McNutt (2003) refere a sua utilidade relativamente à análise de regressão *log-binomial* em estudos nos quais seja necessário ajustamento para muitas variáveis de confundimento, usando um tempo em risco unitário quando o tempo de seguimento é igual para todos os indivíduos.

Aguiar e Nunes (2013) referem que o *odds ratio* não deve ser interpretado como um risco relativo quando o evento em estudo não é raro, embora se possa concluir sobre o sentido da associação. Os autores acrescentam que a análise de regressão múltipla de Poisson é uma alternativa válida à regressão logística múltipla para estimar o risco relativo quando o evento em estudo é frequente, apresentando como vantagem relativamente à análise estratificada a possibilidade de inclusão no modelo de diversas variáveis de confundimento (Aguiar e Nunes, 2013).

Neste estudo, a análise estatística inferencial das múltiplas variáveis independentes (categóricas ou numéricas com os dados agrupados em categorias) com a variável dependente dicotómica consistiu na análise de regressão de Poisson, permitindo ajustar entre si as variáveis, controlando confundimento potencial e mostrando qual o contributo efectivo de cada variável independente para a variável dependente de resultado (Aguiar, 2007; Aguiar e Nunes, 2013).

Para a análise de regressão foram seleccionadas as variáveis independentes significativamente associadas com a variável dependente ( $p < 0,05$ ) na análise bivariável (Aguiar, 2007), admitindo-se seleccionar também variáveis com valor  $p$  próximo do significado estatístico ( $p < 0,10$ ), de acordo com a sua importância na investigação, bem como aquelas que, apesar de não revelarem uma associação estatisticamente significativa, são factores de risco conhecidos para o resultado em estudo (Groenwold *et al.*, 2011).

Não existe consenso sobre o valor  $p$  de significância das variáveis a incluir no modelo múltiplo, aceitando-se a inclusão de variáveis com  $p < 0,20$ , uma vez que essa variável pode vir a ser estatisticamente significativa no modelo múltiplo (Kain, 2005).

Para as variáveis independentes categóricas com mais de duas categorias, foram construídas variáveis *dummy* ou indicadoras de categorias, em que uma das categorias da variável serve de referência para as comparações (Aguiar, 2007).

A magnitude das associações foi medida pelo valor exponencial dos coeficientes de regressão, ou seja, o risco relativo ajustado no caso da análise de regressão de Poisson, para os quais foram calculados os intervalos de confiança a 95% (Aguiar, 2007; Aguiar e Nunes, 2013). Para identificação das variáveis com maior importância utilizou-se o método *backward*, eliminando-se sucessivamente a variável com maior valor  $p$  até à obtenção do modelo final otimizado.

A validade do modelo foi determinada pela significância estatística e pela área sob a curva ROC (*Receiver Operator Characteristics*) do modelo.

### **3.6. Aspectos éticos**

A proposta de realização do estudo procura acautelar as principais recomendações éticas associadas a um estudo observacional, nomeadamente as decorrentes da Declaração de Helsínquia – Princípios Éticos para a Investigação Médica que envolva Seres Humanos (*World Medical Association*, 2008), da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina (Resolução da Assembleia da república nº1/2001), bem como dos diferentes normativos nacionais, em especial os referentes à confidencialidade, privacidade e direito à informação, dos quais se destacam a Lei da Protecção de Dados Pessoais (Lei 67/98) e Lei da Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde (Lei 12/2005).

Tratando-se de um estudo observacional, não existem efeitos adversos que possam comprometer o bem-estar das mulheres incluídas no estudo, obedecendo aos requisitos previstos no ponto 31 da Declaração de Helsínquia e no art.2º da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina (CDHBio). Ainda em cumprimento das exigências decorrentes deste último documento, o protocolo do



estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética da ARSC,IP, bem como ao Núcleo Regional do Centro da LPCC, garantindo, desta forma e após aprovação pela mesmas, o cumprimento do ponto 15 da Declaração de Helsínquia e iii) do art.16º da CDHBio, os quais determinam a validação científica e ética do trabalho de investigação a realizar por entidade independente. Para a realização do estudo é necessário recolher e tratar dados da base “Liga Portuguesa Contra o Cancro – região centro”, entidade constante do registo público da Comissão Nacional de Protecção de Dados desde 11 de Junho de 2003 e que se encontra autorizada para proceder à “organização, execução e avaliação de um programa de rastreio do cancro da mama de base populacional, com o objectivo principal de fazer baixar a mortalidade por cancro da mama” (Portugal. CNPD, 2011).

De acordo com o ponto 25 da Declaração de Helsínquia e o art.10º da Lei da Protecção de Dados Pessoais, e uma vez que os titulares dos dados já deram o seu consentimento para a recolha de informação para a base de dados supra-citada, considera-se desnecessária a obtenção de consentimento informado do titular dos dados, uma vez que o objecto do estudo proposto se insere naquele âmbito preciso, salvaguardando-se a exclusão do estudo em caso de revogação do consentimento pelo seu titular durante o período em que decorre o estudo, de acordo com o art.5º da CDHBio e ponto 24 da Declaração de Helsínquia.

O acesso e tratamento dos dados registados na base de dados “Liga Portuguesa Contra o Cancro – região centro” decorre da parceria estabelecida entre a LPCC e a ARSC,IP, a qual regula os aspectos associados ao acesso e tratamento de dados, nomeadamente no que se refere às questões de confidencialidade, cumprindo deste modo o requisito da alínea b) do art.7º da Lei da Protecção de Dados Pessoais.

Durante todo o estudo foi assegurada a confidencialidade dos dados, sendo o seu tratamento realizado por profissional de saúde obrigado ao sigilo profissional, de acordo com os pontos 11 e 23 da Declaração de Helsínquia, os art. 3º e 4º da Lei da Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde e a alínea 1 do art. 17º da Lei de Protecção de Dados Pessoais.

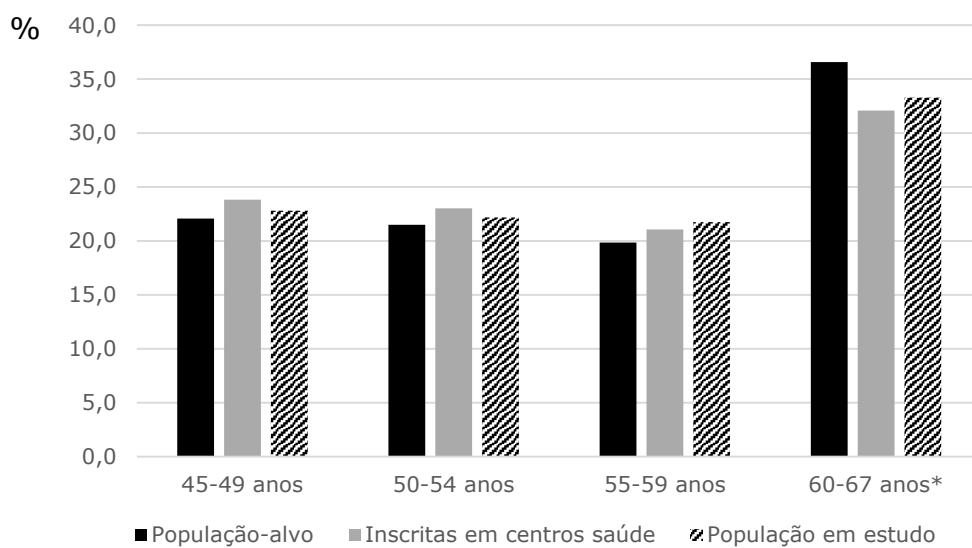
A divulgação dos resultados do estudo, conforme previsto no ponto 31 da Declaração de Helsínquia, é realizada através do relatório final do projecto de investigação.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Núcleo Regional do Centro da LPCC a 17 de Abril de 2012, autorizando o acesso e tratamento estatístico dos dados registados na base de dados “Liga Portuguesa Contra o Cancro – Região Centro”. Também foi homologado a 26 de Abril de 2012 pelo Conselho Directivo da ARSC, IP o parecer positivo emitido pela Comissão de Avaliação de Pedidos de Patrocínio Científico e Autorização de Estudos da ARSC, IP para a realização deste estudo.

## 4. APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

### 4.1. Comparação da população-alvo e população em estudo

A população-alvo e a população em estudo apresentam uma distribuição muito semelhante por grupo etário, verificando-se um aumento ligeiro na proporção de mulheres da população-alvo no último grupo etário, uma vez que esta apenas estava disponível em grupos etários quinquenais, pelo que o grupo 60-67 anos inclui mulheres entre os 60 e os 69 anos (Figura 4).



**Figura 4. Comparação da população-alvo (n=297.589), mulheres inscritas em centros de saúde (n=292.618) e população em estudo (n=171.683), por grupo etário (%).**

FONTE: INE (2011); SIARS (2012); base dados Liga Portuguesa Contra o Cancro-região centro (Maio 2012). \* A população-alvo estava disponível em grupos etários quinquenais, pelo que o grupo 60-67 anos inclui mulheres entre os 60 e os 69 anos.

#### 4.2. Medidas de efeito do falso positivo da leitura na *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama

A incidência de *não participação* na população em estudo foi de 12,13% ( $20.829/171.683 \times 100$ ), correspondendo a 19,89% ( $1090/5480 \times 100$ ) no grupo comparativo de expostos a falso positivo da leitura e a 11,88% ( $19.739/166.203 \times 100$ ) no grupo comparativo mamografia negativa (Quadros 1 e 2).

Quadro 1. Incidência de *não participação* na população em estudo e grupos comparativos

	<b><i>Não participação</i></b>	<b>Participação</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Falso positivo leitura</b>	1090 (19,89%)	4390 (80,11%)	5480
<b>Mamografia negativa</b>	19739 (11,88%)	146464 (88,12%)	166203
<b>TOTAL</b>	20829	150854	171683

A **diferença de riscos** entre expostos a falso positivo da leitura e a mamografia negativa foi de 8,01%, o que significa que a exposição a falso positivo da leitura aumenta 8,01% o risco de *não participação* (Quadro 2).

A **fracção etiológica** foi de 0,40%, o que significa que 0,40% da incidência no grupo exposto é devida à exposição (Quadro 2).

O **risco relativo** foi de 1,67, o que significa que a exposição a falso positivo da leitura aumenta, em termos relativos, 67% o risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (Quadro 2).

O **número necessário expor** corresponde a 12,5 mulheres, o que significa que, por cada 12,5 mulheres expostas a falso positivo da leitura, uma não participa na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (Quadro 2).

**Quadro 2. Medidas de efeito absoluto e relativo de exposição a resultado falso positivo da leitura da mamografia para o evento *não participação* (por 100 mulheres)**

	<b>Risco absoluto <i>não participação</i></b>	<b>Diferença de riscos</b>	<b>Fracção etiológica</b>	<b>Risco relativo</b>	<b>Número necessário expôr</b>
<b>População</b>	12,13%	NA	NA	NA	NA
<b>Falso positivo leitura mamografia</b>	19,89%	8,01%	0,40%	1,67	12,5
<b>Mamografia negativa</b>	11,88%	NA	NA	NA	NA

NA- Não aplicável.

#### **4.3. Caracterização sociodemográfica da população em estudo**

A caracterização sociodemográfica da população em estudo refere-se às variáveis estado civil, idade, unidade territorial de realização da mamografia de rastreio conforme as NUTS III (1999) e tipologia de área urbana de residência conforme TIPAU (2009).

Na população em estudo, 78,23% das mulheres eram casadas; 744 mulheres não têm registo desta variável (Quadro 3).

A idade média da população em estudo foi de  $55,73 \pm 6,61$  anos, variando entre 44 e 67 anos (Quadro 3). A variável idade (em anos) foi categorizada na variável grupo etário, em grupos etários quinquenais, excepto o último grupo que incluiu mulheres de 60-67 anos. A distribuição por grupo etário foi semelhante nas várias categorias, variando entre 21,74% e 33,28% (Quadro 3).

As unidades territoriais de realização da mamografia de rastreio com maior proporção de mulheres foram as do Baixo Mondego, Baixo Vouga, Dão-Lafões e Pinhal Litoral, distribuindo-se 29,73% das mulheres pelas restantes unidades territoriais (Quadro 3).

Relativamente à tipologia urbana da área de residência, 40,68% das mulheres residiam em área predominantemente urbana, aproximadamente 1/3 em área predominantemente rural e cerca de 1/4 em área mediantemente urbana (Quadro 3).

A maioria das mulheres (77,62%) referiu não ter profissão remunerada, 14,8% referiram profissão remunerada não diferenciada e menos de 10% referiram profissão diferenciada (Quadro 3).

**Quadro 3. Caracterização sociodemográfica da população em estudo**

		Total		Medidas de tendência central e de dispersão
		FA	FR (%)	
<b>Estado civil</b> <b>N=170939</b>	<b>Casada</b>	133733	78,23	
	<b>Divorciada</b>	10756	6,29	
	<b>Solteira</b>	9689	5,67	
	<b>Viúva</b>	16761	9,81	
<b>Idade (anos)</b> <b>N=171683</b>				<b>Média 55,73</b> <b>Mediana 56</b> <b>Mínimo-Máximo 44-67</b> <b>Desvio-padrão 6,61</b>
<b>Grupo etário</b> <b>N=171683</b>	<b>45-49 anos</b>	39135	22,79	
	<b>50-54 anos</b>	38074	22,18	
	<b>55-59 anos</b>	37332	21,74	
	<b>60+ anos</b>	57142	33,28	
<b>Unidade territorial de rastreio (NUTS III, 1999)</b> <b>N=171683</b>	<b>Baixo Mondego</b>	29853	17,39	
	<b>Baixo Vouga</b>	37753	21,99	
	<b>Beira Interior Norte</b>	12096	7,05	
	<b>Beira Interior Sul</b>	7439	4,33	
	<b>Cova da Beira</b>	9862	5,74	
	<b>Dão-Lafões</b>	32216	18,76	
	<b>Pinhal Interior Norte</b>	12679	7,39	
	<b>Pinhal Interior Sul</b>	3376	1,97	
	<b>Pinhal Litoral</b>	21000	12,23	
	<b>Serra da Estrela</b>	5409	3,15	
<b>Tipologia de área urbana de residência (TIPAU, 2009)</b> <b>N=171577</b>	<b>Área mediamamente urbana</b>	46523	27,11	
	<b>Área predominantemente rural</b>	55255	32,20	
	<b>Área predominantemente urbana</b>	69799	40,68	
<b>Grupo socioeconómico</b> <b>N=109743</b>	<b>Grupo socioeconómico 1</b>	387	0,35	
	<b>Grupo socioeconómico 2</b>	8716	7,94	
	<b>Grupo socioeconómico 3</b>	0	0,00	
	<b>Grupo socioeconómico 4</b>	15452	14,08	
	<b>Grupo socioeconómico 5</b>	85188	77,62	

NUTS III- nomenclatura das unidades territoriais para fins estatísticos nível III. TIPAU- tipologia de área urbana. FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa.

#### **4.4. Caracterização dos factores associados ao rastreio na população em estudo**

A caracterização dos factores de rastreio da população em estudo refere-se às variáveis grupo comparativo (falso positivo da leitura e mamografia negativa), número de participações anteriores no rastreio, intervalo entre as voltas consecutivas de rastreio (em meses) e aferição do resultado da mamografia de rastreio. As variáveis número de participações anteriores no rastreio e intervalo entre as voltas consecutivas de rastreio, foram categorizadas conforme consta no Quadro 4.

Na população em estudo, 96,81% das mulheres pertenciam ao grupo comparativo não exposto (mamografia negativa) e 3,19% ao grupo comparativo exposto (falso positivo da leitura), ao qual correspondiam 5.480 mulheres (Quadro 4).

As mulheres apresentavam, em média,  $2,28 \pm 2,02$  participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio estudadas, até um máximo de 9 participações anteriores (Quadro 4). Verificou-se que 22,24% das mulheres não tinham registo de participações anteriores e das 77,76% que o apresentavam, a proporção com uma a duas participações anteriores era equivalente à proporção de mulheres com mais de duas participações anteriores (Quadro 4).

O intervalo médio entre as voltas de rastreio foi de  $23,14 \pm 2,06$  meses, variando entre 9 e 39 meses (Quadro 4). A variável categórica intervalo entre voltas de rastreio apresentava 84,59% de mulheres convocadas entre 21-25 meses após a data da primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo, verificando-se que a proporção de mulheres convocadas previamente a esse intervalo era aproximadamente metade da proporção de mulheres convocadas após o intervalo referido (Quadro 4).

A variável aferição do resultado da mamografia apresenta a categoria não aplicável, que é exclusiva do grupo comparativo mamografia negativa, tendo sido submetidas a aferição clínica e/ou imagiológica 3,00% e a aferição citológica 0,19% do total das mulheres em estudo (Quadro 4).



**Quadro 4. Caracterização dos factores associados ao rastreio na população em estudo (N=171.683)**

		<b>Total</b>		<b>Medidas de tendência central e de dispersão</b>
		<b>FA</b>	<b>FR (%)</b>	
<b>Grupos comparativos</b>	<b>Falso positivo da leitura</b>	5480	3,19	
	<b>Mamografia negativa</b>	166203	96,81	
<b>Nº participações anteriores</b>	<b>Nenhuma</b>	38186	22,24	<b>Média 2,28</b> <b>Mediana 2</b> <b>Mín-Máx 0-9</b> <b>Desvio-padrão 2,02</b>
	<b>1-2 participações anteriores</b>	67937	39,57	
	<b>&gt;2 participações anteriores</b>	65560	38,19	
<b>Intervalo entre voltas rastreio</b>	<b>21-25 meses</b>	145225	84,59	<b>Média 23,14</b> <b>Mediana 23</b> <b>Mín-Máx 9-39</b> <b>Desvio-padrão 2,06</b>
	<b>&lt;21 meses</b>	9318	5,43	
	<b>&gt;25 meses</b>	17140	9,98	
<b>Aferição resultado mamografia</b>	<b>Não aplicável (mamografia negativa)</b>	166203	96,81	
	<b>Clínica e/ou imagiológica</b>	5153	3,00	
	<b>Citológica</b>	327	0,19	

FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa. Mín- mínimo. Máx- máximo.

#### **4.5. Caracterização dos factores da anamnese da população em estudo**

A caracterização dos factores da anamnese da população em estudo refere-se às variáveis antecedentes de cancro da mama nos graus de parentesco mãe, avó, irmã, filha e tia, que foram transformadas na variável antecedentes familiares de cancro da mama, com categorias correspondentes ao número de familiares dos graus de parentesco referidos com cancro da mama, conforme consta no Quadro 5. Também foram consideradas as variáveis antecedentes pessoais de patologia mamária, de cirurgia mamária, de mamografia fora do rastreio e hábitos pessoais de auto-exame da mama.

Na população em estudo, 87,56% das mulheres não tinham antecedentes familiares de cancro da mama, 11,67% tinham uma familiar com antecedentes de cancro da mama, sendo mais frequentemente envolvido o grau de parentesco tia e menos frequentemente o grau de parentesco filha (Quadro 5), o que está de acordo com o intervalo de idades verificado na população em estudo. As mulheres com antecedentes de mais de uma familiar com cancro da mama representam menos de 1% da população em estudo (Quadro 5).

Aproximadamente 1/4 das mulheres apresentava antecedentes pessoais de patologia mamária e 8,49% antecedentes pessoais de cirurgia mamária (Quadro 5). Cerca de 1/5 das mulheres referiu antecedentes pessoais de mamografia fora do programa de rastreio e aproximadamente 4/5 hábitos pessoais de auto-exame da mama (Quadro 5).

**Quadro 5. Caracterização dos factores da anamnese da população em estudo (N=171.683)**

		<b>Total</b>	
		<b>FA</b>	<b>FR (%)</b>
<b>Cancro mama mãe</b>	<b>Sim</b>	4462	2,60
	<b>Não</b>	167221	97,40
<b>Cancro mama avó</b>	<b>Sim</b>	2494	1,45
	<b>Não</b>	169189	98,55
<b>Cancro mama irmã</b>	<b>Sim</b>	5733	3,34
	<b>Não</b>	165950	96,66
<b>Cancro mama filha</b>	<b>Sim</b>	290	0,17
	<b>Não</b>	171393	99,83
<b>Cancro mama tia</b>	<b>Sim</b>	9756	5,68
	<b>Não</b>	161927	94,32
<b>Antecedentes familiares cancro mama</b>	<b>Não</b>	150332	87,56
	<b>Um</b>	20027	11,67
	<b>Dois</b>	1264	0,74
	<b>Três</b>	60	0,03
<b>Antecedentes pessoais patologia mamária</b>	<b>Sim</b>	42037	24,49
	<b>Não</b>	129646	75,51
<b>Antecedentes pessoais cirurgia mamária</b>	<b>Sim</b>	14576	8,49
	<b>Não</b>	157107	91,51
<b>Antecedentes de mamografia fora do rastreio</b>	<b>Sim</b>	35894	20,91
	<b>Não</b>	135789	79,09
<b>Hábitos pessoais de auto-exame mama</b>	<b>Sim</b>	139585	81,30
	<b>Não</b>	32098	18,70

FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa.

#### **4.6. Análise dos factores sociodemográficos relativamente à não participação na volta de rastreio consecutiva**

A incidência de *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama foi menor para as mulheres casadas e residentes em áreas predominantemente rurais, revelando-se superior para as mulheres do grupo etário 45-49 anos, bem como para as rastreadas na unidade territorial Baixo Mondego e para as residentes em áreas predominantemente urbanas (Quadro 6).

As categorias casada da variável estado civil, 45-49 anos da variável grupo etário e Baixo Mondego da variável unidade territorial de rastreio foram utilizadas como categorias de referência na construção de variáveis *dummy* ou indicadoras de categorias, para cálculo do risco relativo. Relativamente à variável tipologia de área urbana de residência, utilizou-se como categoria de referência a área mediantemente urbana.

Comparativamente às mulheres casadas, as divorciadas, solteiras e viúvas apresentaram um risco relativo de *não participação* superior, no entanto a associação não foi estatisticamente significativa para as mulheres viúvas ( $p > 0,05$ ) (Quadro 6). O aumento do risco relativo foi superior para as mulheres divorciadas (61%; IC 1,54-1,68), comparativamente às solteiras (48%; IC 1,41-1,55) (Quadro 6).

Comparativamente às mulheres com 45-49 anos, as mulheres mais velhas revelaram uma diminuição relativa do risco de *não participação* de 21 a 30%, associação que se revelou estatisticamente significativa para todos os grupos etários ( $p < 0,001$ ) (Quadro 6). A diminuição relativa de risco verificada por cada ano de aumento de idade foi residual, correspondendo a aproximadamente 1% (Quadro 6).

Comparativamente às mulheres rastreadas na unidade territorial Baixo Mondego, as mulheres rastreadas nas restantes unidades territoriais da região centro apresentaram menor risco de *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama, associação que se revelou estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) e que variou entre uma diminuição relativa do risco de 16% para o Pinhal Litoral (IC 0,80-0,87) e 46% para Dão-Lafões (IC 0,52-0,56) (Quadro 6).

Comparativamente às mulheres residentes em áreas mediantemente urbanas, as mulheres residentes em áreas predominantemente urbanas apresentaram um aumento do risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio de 17% (IC 1,13-1,20), enquanto as residentes em áreas predominantemente rurais apresentaram uma diminuição relativa do risco de 15% (IC 0,82-0,88) (Quadro 6).

A variável grupo socioeconómico foi removida da análise porque na análise descritiva apresentou 61.940 valores sem registo, correspondendo a 36,1% das mulheres da população em estudo. Também não se verificaram registos no grupo socioeconómico 3, o que poderia estar associado a viés de informação.

**Quadro 6. Análise dos factores sociodemográficos relativamente à não participação na volta de rastreio consecutiva**

		Não participação		Participação		Medida Associação			
		FA	FR (%)	FA	FR (%)	valor p	RR	IC inf.	IC sup.
<b>Estado civil</b> <b>N=170939</b>	<b>Casada</b>	15036	11,24	118697	88,76		ref.	ref.	ref.
	<b>Divorciada</b>	1941	18,05	8815	81,95	<0,001	1,61	1,54	1,68
	<b>Solteira</b>	1611	16,63	8078	83,37	<0,001	1,48	1,41	1,55
	<b>Viúva</b>	1912	11,41	14849	88,59	0,526	1,01	0,97	1,06
<b>Idade</b> <b>N=171683</b>	<b>(numérica)</b>					<0,001	0,99	0,99	0,99
<b>Grupo etário</b> <b>N=171683</b>	<b>45-49 anos</b>	5809	14,84	33326	85,16		ref.	ref.	ref.
	<b>50-54 anos</b>	4479	11,76	33595	88,24	<0,001	0,79	0,76	0,82
	<b>55-59 anos</b>	3865	10,35	33467	89,65	<0,001	0,70	0,67	0,72
	<b>60+ anos</b>	6676	11,70	50466	88,30	<0,001	0,79	0,76	0,81
<b>Unidade territorial de rastreio (NUTS III, 1999)</b> <b>N=171683</b>	<b>Baixo Mondego</b>	5024	16,83	24829	83,17		ref.	ref.	ref.
	<b>Baixo Vouga</b>	4271	11,31	33482	88,69	<0,001	0,67	0,65	0,70
	<b>Beira Interior Norte</b>	1179	9,75	10917	90,25	<0,001	0,58	0,55	0,61
	<b>Beira Interior Sul</b>	901	12,11	6538	87,89	<0,001	0,72	0,67	0,77
	<b>Cova da Beira</b>	994	10,08	8868	89,92	<0,001	0,60	0,56	0,64
	<b>Dão-Lafões</b>	2918	9,06	29298	90,94	<0,001	0,54	0,52	0,56
	<b>Pinhal Interior Norte</b>	1562	12,32	11117	87,68	<0,001	0,73	0,69	0,77
	<b>Pinhal Interior Sul</b>	422	12,50	2954	87,50	<0,001	0,74	0,68	0,81
	<b>Pinhal Litoral</b>	2955	14,07	18045	85,93	<0,001	0,84	0,80	0,87
	<b>Serra da Estrela</b>	603	11,15	4806	88,85	<0,001	0,66	0,61	0,72
<b>Tipologia de área urbana de residência (TIPAU, 2009)</b> <b>N=171577</b>	<b>Área mediantemente urbana</b>	5542	11,91	40981	88,09		ref.	ref.	ref.
	<b>Área predominantemente rural</b>	5584	10,11	49671	89,89	<0,001	0,85	0,82	0,88
	<b>Área predominantemente urbana</b>	9688	13,88	60111	86,12	<0,001	1,17	1,13	1,20

NUTS III- nomenclatura das unidades territoriais para fins estatísticos nível III. TIPAU- tipologia de área urbana. FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa. RR- risco relativo. IC- intervalo de confiança. Ref.- categoria de referência.

#### **4.7. Análise dos factores associados ao rastreio relativamente à não participação na volta de rastreio consecutiva**

A incidência de *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama foi maior nas mulheres com falso positivo da leitura, nas mulheres que não apresentavam registo de participações anteriores no programa de rastreio, nas mulheres com intervalo entre a penúltima participação e a última convocatória para rastreio superior a 25 meses, bem como nas que realizaram aferição citológica (Quadro 7).

As categorias das variáveis número de participações anteriores e intervalo entre as voltas de rastreio utilizadas como categorias de referência na construção de variáveis *dummy* ou indicadoras de categorias, para cálculo do risco relativo, foram: ausência de participações anteriores, por apresentar maior incidência de *não participação* na volta de rastreio consecutiva e intervalo 21-25 meses, por corresponder ao intervalo previsto para operacionalização do programa de rastreio.

As mulheres com um resultado falso positivo da leitura da mamografia, na primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama, apresentaram um aumento do risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio de 67% (IC 1,59-1,77), comparativamente às mulheres com mamografia negativa, associação que se revelou estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Quadro 7).

Comparativamente às mulheres sem registo de participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama, as mulheres com antecedentes de participação anterior, apresentaram diminuição do risco de não participação, sendo a diminuição maior com o aumento do número de participações anteriores ( $p < 0,001$ ) (Quadro 7). Por cada valor unitário de aumento no número de participações anteriores, à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama em estudo, a redução relativa de risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio foi de 24% (Quadro 7).

Comparativamente às mulheres convocadas para a segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama 21-25 meses ( $23 \pm 2$  meses) após a participação na primeira volta de rastreio, as que foram convocadas antecipadamente

apresentaram aumento de risco de *não participação*, que não se revelou estatisticamente significativo ( $p>0,05$ ), enquanto as mulheres convocadas posteriormente apresentaram um aumento do risco de *não participação* de 24% (IC 1,19-1,28;  $p<0,001$ ) (Quadro 7). O aumento do risco relativo associado ao aumento mensal do intervalo entre voltas foi residual (Quadro 7), provavelmente porque a operacionalização do programa de rastreio prevê a mamografia bienal ( $23\pm 2$  meses). As mulheres com mamografia positiva que realizaram aferição citológica apresentaram um aumento de risco de *não participação* de 101% comparativamente às mulheres sem indicação para a realizarem (mamografia negativa), verificando-se também um aumento de risco de 65% para as que realizaram aferição clínica e/ou imagiológica, usando a mesma categoria de referência (Quadro 7).

**Quadro 7. Análise dos factores associados ao rastreio relativamente à *não participação* na volta de rastreio consecutiva (N=171.683)**

		Não participação (N=20829)		Participação (N=150854)		Medida Associação			
		FA	FR (%)	FA	FR (%)	valor <i>p</i>	RR	IC inf.	IC sup.
Grupos comparativos	Falso positivo da leitura	1090	19,89	4390	80,11	<0,001	1,67	1,59	1,77
	Mamografia negativa	19739	11,88	146464	88,12				
Nº participações anteriores	Não	8809	23,07	29377	76,93		ref.	ref.	ref.
	1-2 participações anteriores	7600	19,90	60337	88,81	<0,001	0,48	0,47	0,50
	>2 participações anteriores	4420	11,57	61140	93,26	<0,001	0,29	0,28	0,30
Nº participações anteriores	(numérica)					<0,001	0,76	0,76	0,77
Intervalo entre voltas rastreio	21-25 meses	17201	11,84	128024	88,16		ref.	ref.	ref.
	<21 meses	1120	12,02	8198	87,98	0,612	1,01	0,96	1,07
	>25 meses	2508	14,63	14632	85,37	<0,001	1,24	1,19	1,28
Intervalo entre voltas rastreio	(numérica)					<0,001	1,03	1,02	1,03
Aferição resultado mamografia	Não aplicável (mamografia negativa)	19739	11,88	146464	88,12		ref.	ref.	ref.
	Clínica e/ou imagiológica	1012	19,64	4141	80,36	<0,001	1,65	1,56	1,75
	Citológica	78	23,85	249	76,15	<0,001	2,01	1,65	2,44

FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa. RR- risco relativo. IC- intervalo de confiança. Ref.- categoria de referência.



#### **4.8. Análise dos factores da anamnese relativamente à *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama**

A incidência de *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama foi superior nas mulheres com antecedentes familiares de cancro da mama, excepto para o grau de parentesco filha, antecedentes pessoais de patologia ou cirurgia mamárias, antecedentes de realização de mamografia fora do programa de rastreio e ausência de hábitos pessoais de auto-exame mamário (Quadro 8).

As mulheres com antecedentes familiares de cancro da mama apresentaram aumento de risco relativo de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, que foi estatisticamente significativo para os graus de parentesco mãe, avó e irmã (Quadro 8). Combinando estas variáveis numa única variável, na qual cada categoria corresponde ao número de familiares com antecedentes de cancro da mama, verificou-se aumento progressivo da incidência de *não participação* com o aumento do número de familiares com antecedentes de cancro da mama, que se traduziu num aumento gradual do risco relativo com significado estatístico ( $p < 0,01$ ): comparativamente às mulheres sem antecedentes familiares de cancro da mama verificou-se aumento de risco de 9% (IC 1,05-1,13) nas mulheres com antecedentes de cancro da mama num familiar e de 123% (IC 1,46-3,39) para antecedentes em três familiares, independentemente do grau de parentesco (Quadro 8).

Também as mulheres com antecedentes pessoais de patologia mamária, cirurgia mamária e de realização de mamografia fora do rastreio apresentaram um aumento de risco relativo, estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), de 20% (IC 1,16-1,23), 22% (IC 1,17-1,27) e 63% (IC 1,58-1,67), respectivamente (Quadro 8).

Por outro lado, a existência de hábitos pessoais de realização de auto-exame da mama revelou-se um factor protector em relação à *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, com redução relativa do risco de 19% (IC 0,78-0,83;  $p < 0,001$ ) (Quadro 8).

**Quadro 8. Análise dos factores da anamnese relativamente à *não participação* na volta de rastreio consecutiva (N=171.683)**

		Não participação (N=20829)		Participação (N=150854)		Medida Associação			
		FA	FR (%)	FA	FR (%)	valor p	RR	IC in.	IC sup.
Cancro mama mãe	<b>Sim</b>	654	14,66	3808	85,34	<0,001	1,21	1,13	1,31
	<b>Não</b>	20175	12,06	147046	87,94				
Cancro mama avó	<b>Sim</b>	368	14,76	2126	85,24	<0,001	1,22	1,11	1,34
	<b>Não</b>	20461	12,09	148728	87,91				
Cancro mama irmã	<b>Sim</b>	767	13,38	4966	86,62	0,003	1,11	1,03	1,18
	<b>Não</b>	20062	12,09	145888	87,91				
Cancro mama filha	<b>Sim</b>	35	12,07	255	87,93	0,974	0,99	0,73	1,36
	<b>Não</b>	20794	12,13	150599	87,87				
Cancro mama tia	<b>Sim</b>	1219	12,49	8537	87,51	0,259	1,03	0,98	1,09
	<b>Não</b>	19610	12,11	142317	87,89				
Antecedentes familiares cancro mama	<b>Não</b>	18007	11,98	132325	88,02		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>Um</b>	2617	13,07	17410	86,93	<0,001	1,09	1,05	1,13
	<b>Dois</b>	189	14,95	1075	85,05	<0,001	1,25	1,09	1,42
	<b>Três</b>	16	26,67	44	73,33	<0,001	2,23	1,46	3,39
Antecedentes pessoais patologia mamária	<b>Sim</b>	5820	13,84	36217	86,16	<0,001	1,20	1,16	1,23
	<b>Não</b>	15009	11,58	114637	88,42				
Antecedentes pessoais cirurgia mamária	<b>Sim</b>	2115	14,51	12461	85,49	<0,001	1,22	1,17	1,27
	<b>Não</b>	18714	11,91	138393	88,09				
Antecedentes mamografia fora rastreio	<b>Sim</b>	6267	17,46	29627	82,54	<0,001	1,63	1,58	1,67
	<b>Não</b>	14562	10,72	121227	89,28				
Hábitos pessoais auto-exame mama	<b>Sim</b>	16206	11,61	123379	88,39	<0,001	0,81	0,78	0,83
	<b>Não</b>	4623	14,40	27475	85,60				

FA-frequência absoluta. FR- frequência relativa. RR- risco relativo. IC- intervalo de confiança. Ref.- categoria de referência.

#### 4.9. Análise multivariável de regressão de Poisson para ajustamento dos factores associados à *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama

Os factores identificados na análise bivariável com associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para o evento em estudo, a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama, foram seleccionados para introdução no modelo multivariável de regressão de Poisson, para ajustamento do confundimento eventual do contributo desses factores. Não foi necessário utilizar o critério  $p < 0,10$  devido à dimensão da amostra o que traduz elevada potência no teste de hipóteses.

Foram excluídos do modelo, por motivo de colinearidade, os factores **unidade territorial** de realização do rastreio e **aferição do resultado da mamografia**. Comparativamente às rastreadas na **unidade territorial** Baixo Mondego, as residentes nas restantes unidades territoriais da região centro apresentaram menor risco de *não participação*, diminuição que variou entre 16 e 46% ( $p < 0,001$ ) (Quadro 6). Esta variável foi excluída do modelo porque podia estar relacionada com a variável **tipologia de área urbana de residência**, considerando que a maioria das mulheres estaria inscrita em centro de saúde da área de residência. Além disso, sendo o procedimento do programa de rastreio semelhante entre as diversas unidades territoriais abrangidas, é mais importante aferir o contributo da heterogeneidade entre unidades territoriais, nomeadamente da tipologia de área urbana em cada unidade territorial. A aferição citológica revelou-se um factor de risco para o evento em estudo (RR=2,01; IC 1,65-2,44), assim como a aferição clínica e/ou imagiológica (RR=1,65, C 1,56-1,75); no entanto, a variável **aferição do resultado da mamografia** foi excluída do modelo porque está relacionada com a definição da variável grupo comparativo.

Foram incluídos no modelo os seguintes factores:

a) Factores de risco sociodemográficos

O **estado civil** revelou-se um factor de risco para as mulheres divorciadas (RR=1,61; IC 1,54-1,68), solteiras (RR=1,48; IC 1,41-1,55) e viúvas (RR=1,01), comparativamente às casadas, embora para as últimas a associação não fosse estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ) (Quadro 6). Apesar de uma das categorias da variável não apresentar associação estatisticamente significativa, foi inserida no modelo multivariável devido à significância das restantes categorias.

A **tipologia de área urbana** de residência revelou-se um factor de risco para as mulheres residentes em áreas predominantemente urbanas (RR=1,17; IC 1,13-1,20) (Quadro 6).

b) Factores de risco associados ao rastreio

O **grupo comparativo** falso positivo da leitura da mamografia de rastreio revelou-se um factor de risco para a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama (RR=1,67; IC 1,59-1,77) (Quadro 7).

O **intervalo entre voltas de rastreio** (em meses) revelou-se um factor de risco para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, que foi estatisticamente significativo ( $p<0,001$ ) quando o intervalo entre a penúltima volta e a última convocatória para rastreio foi superior a 25 meses (RR=1,24; IC 1,19-1,28), comparativamente ao intervalo de  $23\pm 2$  meses (Quadro 7). A variável foi inserida como variável categórica porque a operacionalização do programa de rastreio prevê a mamografia bienal ( $23\pm 2$  meses).

c) Factores de risco da anamnese

Os **antecedentes familiares de cancro da mama** apresentaram-se como um factor de risco estatisticamente significativo ( $p<0,001$ ) que aumentou de 1,09 (IC 1,05-1,13) quando existia um familiar com cancro da mama, para 2,23 (IC 1,46-

3,39) quando existiam três familiares com cancro da mama, comparando com a ausência de antecedentes familiares de cancro da mama (Quadro 8).

Os **antecedentes pessoais de patologia e cirurgia mamárias**, bem como de realização de **mamografia fora do programa de rastreio** também se apresentaram como factores de risco estatisticamente significativos ( $p < 0,001$ ) para o evento em estudo.

#### d) Factores protectores sociodemográficos

A idade, categorizada em **grupo etário**, revelou-se um factor protector, verificando-se uma diminuição relativa do risco do evento em estudo de 21 a 30% com o aumento da idade ( $p < 0,001$ ) (Quadro 6).

A **tipologia de área urbana** de residência revelou-se um factor protector para as mulheres residentes em áreas predominantemente rurais (RR=0,85; IC 0,82-0,88) (Quadro 6).

#### e) Factores protectores associados ao rastreio

O número de **participações anteriores** apresentou-se como factor protector para a *não participação*, comparativamente à ausência de participações à primeira de duas voltas consecutivas do programa de rastreio do cancro da mama (Quadro 7). O efeito protector foi tanto maior quanto maior o número de participações anteriores, mantendo-se estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (Quadro 7). A variável foi inserida no modelo como variável categórica.

#### f) Factores protectores da anamnese

Os **hábitos pessoais de auto-exame da mama** apresentaram-se como um factor protector de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (RR=0,81; IC 0,78-0,83) (Quadro 8).

O modelo multivariável apresentado no Quadro 9 representa o modelo final optimizado, que contém o maior número de factores de risco e de protecção, estatisticamente significativos e com os parâmetros ajustados entre si, permitindo concluir acerca dos factores estatisticamente mais importantes. O modelo foi significativo ( $p < 0,001$ ) e apresentou uma taxa de validade, traduzida pela área sob a curva ROC (*Receiver Operator Characteristics*), de 67,2%.

**Quadro 9. Análise multivariável de regressão de Poisson para ajustamento dos factores e identificação dos mais relevantes para a *não participação* (N=170.835)**

		<b>Valor <i>p</i></b>	<b>RRa</b>	<b>IC Inf.</b>	<b>IC sup.</b>
<b>Estado civil</b>	<b>Casada</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>Divorciada</b>	<0,001	1,38	1,31	1,44
	<b>Solteira</b>	<0,001	1,35	1,28	1,42
	<b>Viúva</b>	0,03	1,06	1,01	1,11
<b>Grupo etário</b>	<b>45-49 anos</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>50-54 anos</b>	<0,001	1,29	1,24	1,35
	<b>55-59 anos</b>	<0,001	1,25	1,20	1,31
	<b>60+anos</b>	<0,001	1,54	1,48	1,61
<b>Tipologia urbana de residência</b>	<b>AMU</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>APR</b>	<0,001	0,89	0,86	0,93
	<b>APU</b>	<0,001	1,06	1,03	1,10
<b>Grupos comparativos</b>	<b>Falso positivo</b>	<0,001	1,17	1,10	1,25
<b>Nº participações anteriores</b>	<b>nenhuma</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>1-2 participações anteriores</b>	<0,001	0,48	0,46	0,50
	<b>&gt;2 participações anteriores</b>	<0,001	0,27	0,26	0,28
<b>Intervalo entre voltas rastreio</b>	<b>21-25 meses (previsto)</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>&lt;21 meses</b>	<0,001	1,10	1,04	1,17
	<b>&gt;25 meses</b>	<0,001	1,14	1,09	1,18
<b>Antecedentes familiares cancro mama</b>	<b>Nenhum</b>		<b>ref.</b>	<b>ref.</b>	<b>ref.</b>
	<b>Um</b>	<0,001	1,09	1,04	1,13
	<b>Dois</b>	0,02	1,19	1,03	1,38
	<b>Três</b>	0,02	1,81	1,11	2,95
<b>Antecedentes pessoais patologia mamária</b>	<b>Sim</b>	<0,001	1,13	1,09	1,17
<b>Antecedentes pessoais cirurgia mamária</b>	<b>Sim</b>	0,01	1,08	1,02	1,13
<b>Antecedentes de mamografia fora do rastreio</b>	<b>Sim</b>	<0,001	1,12	1,08	1,15
<b>Hábitos pessoais de auto-exame mama</b>	<b>Sim</b>	<0,001	0,90	0,87	0,93

Modelo de regressão de Poisson com  $p < 0,001$  e taxa de validade do modelo dada pela área sob a curva ROC de 67,2% (IC 66,8%-67,6%). RRa- risco relativo ajustado. IC- intervalo de confiança. Ref.- categoria de referência.

O modelo final otimizado de análise multivariável de regressão de Poisson (Quadro 9) foi ajustado para estado civil, grupo etário, tipologia de área urbana de residência, grupo comparativo, número de participações anteriores, intervalo entre voltas de rastreio, antecedentes familiares de cancro da mama, antecedentes pessoais de patologia ou cirurgia mamárias, realização de mamografia fora do rastreio e hábitos pessoais de auto-exame da mama.

Os factores de risco identificados na análise bivariável e incluídos no modelo final mantiveram-se como factores de risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, excepto a idade, apesar de apresentarem uma diminuição do efeito de risco, traduzida por uma diminuição da magnitude do risco relativo ajustado. Relativamente à idade, ocorreu uma inversão do sentido da associação identificada na análise bivariável, tendo sido identificada como factor de risco após ajustamento na análise multivariável. O sentido da associação também se manteve para os factores protectores identificados na análise bivariável, embora com diminuição da magnitude do efeito, excepto para o número de participações anteriores, que mantiveram a magnitude do efeito protector para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio.

Foram identificados no modelo de análise de regressão de Poisson os seguintes factores:

a) Factores de risco sociodemográficos

O **estado civil** manteve-se como um factor de risco estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) para as mulheres divorciadas e solteiras, comparativamente às casadas, embora com diminuição do risco relativo ajustado para 1,38 (IC 1,31-1,44) e 1,35 (IC 1,28-1,42), respectivamente (Quadro 9). Para as viúvas, a associação passou a ser estatisticamente significativa para um aumento ligeiro do risco relativo ajustado para 1,06 (IC 1,01-1,11) (Quadro 9).

A idade, categorizada em **grupo etário**, inverteu o sentido da associação após ajustamento, revelando-se um factor de risco estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), aumentando o risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio



do cancro da mama com o aumento da idade, atingindo um risco relativo ajustado de 1,54 (IC 1,48-1,61) no grupo etário acima dos 59 anos de idade (Quadro 9).

A **tipologia de área urbana** predominantemente urbana manteve-se como factor de risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio, embora com diminuição do efeito de risco relativo após ajustamento para valores residuais de 1,06 (IC 1,03-1,10) (Quadro 9).

#### b) Factores de risco associados a rastreio

O **grupo comparativo** falso positivo da leitura da mamografia de rastreio manteve-se como factor de risco estatisticamente significativo para a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas do rastreio do cancro da mama, embora com uma diminuição do efeito do risco relativo de 1,67 (IC 1,59-1,77) para um risco relativo ajustado de 1,17 (IC 1,10-1,25) (Quadro 7; Quadro 9).

O **intervalo entre voltas de rastreio** (em meses) manteve-se como factor de risco para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, que foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) quando o intervalo entre a penúltima volta e a última convocatória para rastreio foi superior a 25 meses, embora com uma diminuição do efeito de risco relativo ajustado para 1,14 (IC 1,09-1,18), comparativamente ao intervalo habitual de  $23 \pm 2$  meses (Quadro 9). Também intervalos inferiores a 21 meses revelaram aumento de risco relativo ajustado (RRa=1,10; IC 1,04-1,17) que passou a ser estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (Quadro 9).

#### c) Factores de risco da anamnese

Os **antecedentes familiares de cancro da mama** mantiveram-se como um factor de risco estatisticamente significativo que apresentou uma magnitude de efeito semelhante à da análise bivariável para as categorias um e dois familiares com antecedentes da doença, com uma redução do efeito de risco relativo de 2,23 (IC 1,46-3,39) para 1,81 (IC 1,11-2,95) após ajustamento, caso existissem três familiares com antecedentes de cancro da mama (Quadro 8; Quadro 9).

Os **antecedentes pessoais de patologia e cirurgia mamárias**, bem como de realização de **mamografia fora do programa de rastreio** também se mantiveram como factores de risco estatisticamente significativos para o evento em estudo. No entanto, a diminuição relativa do efeito de risco foi superior para a realização de mamografia fora do programa de rastreio, correspondendo a uma redução de 1,63 (IC 1,58-1,67) para 1,12 (IC 1,08-1,15), seguida dos antecedentes pessoais de cirurgia mamária, que reduziu de um risco relativo de 1,22 (IC 1,17-1,27) para um risco relativo ajustado 1,08 (IC 1,02-1,13), e de antecedentes de patologia mamária, que diminuiu de um risco relativo de 1,20 (IC 1,16-1,23) para um risco relativo ajustado de 1,13 (IC 1,09-1,17) (Quadro 8; Quadro 9).

d) Factores protectores sociodemográficos

A **tipologia de área predominantemente rural** manteve-se como factor protector de *não participação* na volta consecutiva de rastreio, embora com ligeira diminuição do efeito protector traduzido pelo risco relativo ajustado de 0,89 (IC 0,86-0,93) (Quadro 9).

e) Factores protectores associados ao rastreio

O número de **participações anteriores** manteve-se como factor protector para a *não participação*, comparativamente à ausência de participações à primeira de duas voltas consecutivas do programa de rastreio do cancro da mama. O efeito protector manteve-se tanto maior quanto maior o número de participações anteriores, sendo estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (Quadro 9). A diminuição do risco foi semelhante à verificada na análise bivariável, correspondendo a um risco relativo ajustado de 0,48 (IC 0,46-0,50) para 1 a 2 participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas do programa de rastreio do cancro da mama e a um risco relativo ajustado de 0,27 (IC 0,26-0,28) quando esse número foi superior (Quadro 9).

f) Factores protectores da anamnese

Os **hábitos pessoais de auto-exame da mama** mantiveram-se como um factor protector estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama, embora com ligeira diminuição relativa do efeito protector para 0,90 (IC 0,87-0,93) (Quadro 9).

Em síntese, considerando o risco relativo ajustado (RRa) obtido através da análise de regressão de Poisson, verificou-se que o maior contributo para a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama resultou dos seguintes factores estatisticamente significativos:

A) Factores de risco

- a. Antecedentes familiares de cancro da mama em três familiares (RRa=1,81; IC 1,11-2,95);
- b. Idade igual ou superior a 60 anos (RRa=1,54; IC 1,48-1,61);
- c. Estado civil divorciada (RRa=1,38; IC 1,31-1,44);
- d. Estado civil solteira (RRa= 1,35; IC 1,28-1,42);
- e. Idade 50-54 anos (RRa=1,29; IC 1,24-1,35)
- f. Idade 55-59 anos (RRa=1,25; IC 1,20-1,31)
- g. Antecedentes familiares de cancro da mama em dois familiares (RRa=1,19; IC 1,03-1,38);
- h. Grupo comparativo falso positivo da leitura (RRa=1,17; IC 1,10-1,25)
- i. Intervalo entre as voltas de rastreio superior a 25 meses (RRa=1,14; IC 1,09-1,18);
- j. Antecedentes pessoais de patologia mamária (RRa=1,13; IC 1,09-1,17);
- k. Antecedentes de realização de mamografia fora do rastreio (RRa= 1,12; IC 1,08-1,15);
- l. Intervalo entre as voltas de rastreio inferior a 21 meses (RRa=1,10; IC 1,04-1,17);
- m. Antecedentes familiares de cancro da mama em um familiar (RRa=1,09; IC 1,04-1,13)

- n. Antecedentes pessoais de cirurgia mamária (RRa=1,08; IC 1,02-1,13);
- o. Residência em área predominantemente urbana (RRa=1,06; IC 1,03-1,10);
- p. Estado civil viúva (RRa=1,06; IC 1,01-1,11);

B) Factores protectores

- a. Existência de >2 participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo (RRa=0,27; IC 0,26-0,28);
- b. Existência de 1-2 participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo (RRa=0,48; IC 0,46-0,50);
- c. Residência em área predominantemente rural (RRa= 0,89; IC 0,86-0,93);
- d. Hábitos pessoais de auto-exame da mama (RRa= 0,90; IC 0,87-0,93).

O efeito protector da existência de **participações anteriores** à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo, determinado através do inverso do risco relativo, foi superior ao efeito dos factores de risco identificados.

## 5. DISCUSSÃO DE RESULTADOS E RECOMENDAÇÕES

O estudo original de coorte histórico incluiu 171.683 mulheres elegíveis para rastreio do cancro da mama, residentes na área geográfica da ARSC,IP, com idade entre os 45 e os 67 anos, que participaram na primeira de duas voltas de rastreio consecutivas terminadas a 09 de Maio de 2012, mantendo-se elegíveis para participação na segunda volta, ou seja, que obtiveram resultado falso positivo da leitura da mamografia ou mamografia negativa. Permitiu determinar uma incidência de *não participação* na população em estudo de 12,13%, correspondendo a 19,89% no grupo comparativo de expostos a falso positivo da leitura e a 11,88% no grupo comparativo mamografia negativa (Quadros 1 e 2).

Através da determinação das medidas de efeito, diferença de riscos e fracção etiológica, verificou-se que existem outros factores, para além do resultado da mamografia de rastreio, que influenciam a *não participação* na volta consecutiva de rastreio. A exposição a falso positivo da leitura aumenta 8,01% o risco de *não participação*, em termos absolutos, e 67% em termos relativos (Quadro 2). Estimou-se que por cada 12,5 mulheres expostas a falso positivo da leitura uma não participe na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (Quadro 2).

Considerando outros factores sociodemográficos, associados ao rastreio e à anamnese, determinou-se o risco relativo ajustado obtido através da análise de regressão de Poisson (Quadro 9), em 170.835 mulheres, tendo-se verificado que o maior contributo para a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama resultou dos seguintes factores estatisticamente significativos:

- a. Factores de risco - antecedentes familiares de cancro da mama, idade superior a 49 anos, estado civil divorciada, solteira ou viúva, grupo comparativo falso positivo da leitura, intervalo entre as voltas de rastreio superior a 25 meses ou inferior a 21 meses, antecedentes pessoais de patologia mamária, antecedentes de realização de

mamografia fora do rastreio, antecedentes pessoais de cirurgia mamária e residência em área predominantemente urbana;

- b. Factores protectores - existência de participações anteriores à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo, residência em área predominantemente rural e hábitos pessoais de auto-exame da mama.

O efeito protector da existência de **participações anteriores** à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio em estudo, determinado através do inverso do risco relativo, foi superior ao efeito dos factores de risco identificados.

No presente estudo, a existência de **antecedentes familiares de cancro da mama** revelou aumento de risco de *não participação* na volta consecutiva do programa de rastreio do cancro da mama. Estes resultados contrastam com os obtidos noutros estudos, nos quais os antecedentes familiares de cancro da mama foram associados a maior participação no programa de rastreio (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Roman *et al.*, 2012). Também a existência de **antecedentes pessoais de patologia ou cirurgia mamárias** foram identificados como factores de risco para o evento em estudo.

Eventuais explicações para estes resultados discrepantes são: a possibilidade de existir uma falsa sensação de segurança após a obtenção de um resultado negativo na mamografia de rastreio, quando existem antecedentes familiares de cancro da mama ou antecedentes pessoais de patologia ou cirurgia mamárias; ou um acréscimo da preocupação relacionada com o risco auto-percebido de desenvolver cancro da mama, que pode conduzir à procura de realização de mamografia fora do programa de rastreio, com periodicidade anual. Assim, seria importante realizar estudos futuros para avaliar a auto-percepção do risco individual de cancro da mama, procura de cuidados de saúde no sector privado e motivos para a não realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama.

A **idade**, tendo como referência o grupo etário mais jovem entre os 45-49 anos, revelou-se como um factor de risco para a *não participação* na volta de rastreio consecutiva para as mulheres a partir dos 50 anos, efeito que aumentou com o aumento da idade. Este resultado está de acordo com outros estudos que identificaram a idade mais avançada (superior a 60 anos) como factor de risco

para a não participação consecutiva (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Dundar, Ozyurt e Erdurak, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; Jensen *et al.*, 2012; Sicsic e Franc, 2014). Além disso, a idade mais jovem foi identificada como factor de risco para a obtenção de um resultado falso positivo devido à maior densidade do tecido mamário (Lehman *et al.*, 1999; Roman *et al.*, 2012; Salas *et al.*, 2011), mas não como factor de risco para a *não participação* consecutiva no rastreio (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; Roman *et al.*, 2011). Alguns autores defendem que as mulheres mais velhas, apesar de apresentarem maior probabilidade de ter cancro da mama, podem ter uma percepção menor dos benefícios do rastreio e/ou maior limitação na acessibilidade ao local do rastreio, eventualmente associada a um pior estado geral de saúde, com consequente menor participação (Dundar, Ozyurt e Erdurak, 2012; Roman *et al.*, 2011).

Comparativamente ao **estado civil** casada, as mulheres solteiras, divorciadas e viúvas apresentaram maior risco de *não participação* na volta consecutiva do programa de rastreio do cancro da mama. Este resultado está de acordo com estudos realizados anteriormente que identificaram maior probabilidade de participação no rastreio do cancro da mama para as mulheres casadas (Euler-Chelpin, Von *et al.*, 2008; Jensen *et al.*, 2012; Pakenham, Pruss e Clutton, 2000; Sicsic e Franc, 2014; Walsh, Siles e O'Neill, 2011), que outros autores consideram dever-se ao apoio familiar e ajuda à decisão pelos pares relevantes (Jensen *et al.*, 2012).

A obtenção de um resultado **falso positivo da leitura da mamografia**, comparativamente à obtenção de uma mamografia negativa, revelou aumento do risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama. Este resultado está de acordo com o de outros estudos publicados (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; McCann, Stockton e Godward, 2002; Roman *et al.*, 2011) e foi associado às consequências psicológicas adversas da obtenção de um resultado falso positivo (Brett e Austoker, 2001) ou à diminuição da confiança das mulheres relativamente aos benefícios do rastreio (Brewer, Salz e Lillie, 2007). No entanto, não existe consenso relativamente ao efeito da obtenção de um resultado falso positivo na participação subsequente no rastreio do cancro da mama; dependendo da população estudada, foi identificado por outros autores aumento de risco de participação subsequente no programa de rastreio (Pinckney *et al.*, 2003;

Salz, DeFrank e Brewer, 2011), provavelmente devido à ansiedade e ao medo de cancro da mama, independentemente da idade (Pinckney *et al.*, 2003). O nível de *distress* pode ser diminuído fornecendo às mulheres informação adequada sobre a aferição e suporte clínico apropriado antes e durante a aferição (Bond *et al.*, 2013).

De acordo com Setz-Pels *et.al* (2013), a percentagem de mulheres com resultado falso positivo que participou na volta consecutiva de rastreio (intervalo bienal) foi inferior à das mulheres com mamografia negativa, no entanto, as que faltaram ao rastreio realizaram mamografia em cuidados de saúde externos ao programa de rastreio, apresentando cumulativamente uma proporção de participação semelhante à verificada nas mulheres com mamografia negativa. Na volta seguinte, realizada 4 anos após a mamografia inicial, a proporção de mulheres com resultado falso positivo que não participaram no rastreio aumentou comparativamente às mulheres com mamografia negativa, mantendo-se a realização de mamografia fora do programa de rastreio (Setz-Pels *et al.*, 2013). A identificação dos motivos para não realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama é importante para esclarecer o aumento de risco de *não participação* associado à obtenção de um resultado falso positivo da leitura.

O registo de **antecedentes de realização de mamografia fora do programa de rastreio** revelou-se como um factor de risco para o evento em estudo. De acordo com Esteva *et.al* (2008), o principal motivo identificado para a não participação no programa de rastreio foi a realização de mamografia de rastreio no serviço de saúde privado. A realização de mamografia no serviço de saúde privado, assim como habilitações literárias superiores, frequência de cuidados de saúde privados e maior participação em actos de saúde preventivos, estão associados à existência de seguro de saúde privado (Esteva *et al.*, 2008). Contrariamente, Jensen *et.al* (2012) concluíram que as não participantes em programas de rastreio organizados de base populacional não realizam mamografia de rastreio fora do programa de rastreio, ou seja, de forma oportunista. No entanto, apresentam maior probabilidade de realizar mamografia fora do programa de rastreio na presença de sintomas clínicos de doença, desde que disponham de acesso a cuidados de saúde privados (Jensen *et al.*, 2012).



Neste caso, a existência de antecedentes de realização de mamografia fora do programa de rastreio pode estar associada à disponibilidade de seguro de saúde ou possibilidade de utilizar cuidados de saúde privados, provavelmente devido a um nível socioeconómico elevado, uma vez que o resultado está ajustado para outros factores explicativos de antecedentes de realização de mamografia fora do programa de rastreio, como os antecedentes pessoais de patologia e cirurgia mamárias e antecedentes familiares de cancro da mama. Assim, seria importante realizar estudos futuros para avaliar o efeito do nível socioeconómico na não realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama.

O **intervalo entre voltas de rastreio** com periodicidade superior ou inferior aos  $23\pm 2$  meses, preconizado na operacionalização do programa de rastreio do cancro da mama, revelou aumento de risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio, que foi superior quando ultrapassados os 25 meses de intervalo entre voltas.

Este resultado fornece informação importante para a decisão na operacionalização do rastreio, sugerindo que, quando não seja possível cumprir o intervalo preconizado de  $23\pm 2$  meses, é preferível antecipar a convocatória, uma vez que, nessas circunstâncias, o aumento de risco do evento em estudo é inferior. Uma explicação possível para o aumento de risco de *não participação* quando o intervalo entre a penúltima participação e a última convocatória para rastreio é superior a 25 meses é a procura da realização de mamografia fora do programa de rastreio. O aumento de risco verificado para intervalos inferiores a 21 meses pode ser decorrente da interpretação de ausência de necessidade de realizar a mamografia de rastreio pelas mulheres previamente rastreadas, por não ter ainda decorrido o intervalo de 2 anos entre as voltas do programa de rastreio. Assim, seria importante realizar estudos futuros para avaliar o efeito do nível socioeconómico e do nível de escolaridade na realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama ou em rastreios oportunistas nos cuidados de saúde privados.

O intervalo utilizado na operacionalização do programa de rastreio do cancro da mama da região centro está adequado aos resultados de um estudo de modelação de diferentes intervalos entre voltas de rastreio através de mamografia, que estimou

que a mamografia bienal mantém, em média, 81% dos benefícios da mamografia anual (Mandelblatt *et al.*, 2009). Alguns estudos observacionais não identificaram diferenças na taxa de detecção de cancro nem no estadio tumoral entre a mamografia anual e a bienal (Braithwaite *et al.*, 2013; Hofvind *et al.*, 2008; Hubbard *et al.*, 2011), excepto para mulheres 40-49 anos com tecido mamário denso que apresentaram maior risco de detecção de cancro da mama avançado com mamografia bienal (Kerlikowske *et al.*, 2011).

A existência de **participações anteriores** à primeira de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama é um factor protector para o evento em estudo, aumentando a magnitude do efeito com o aumento do número de participações anteriores. Este resultado está de acordo com o de outros estudos, nos quais a inexistência de participações anteriores à penúltima volta de rastreio revelou aumento do risco de não participação (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; Roman *et al.*, 2011). Estes resultados alertam para a importância da fidelização das mulheres ao programa de rastreio, de modo a maximizar o benefício do rastreio, uma vez que o efeito protector da existência de participações anteriores no programa de rastreio é superior ao efeito de risco das outras variáveis incluídas neste estudo e identificadas como factores de risco.

Comparativamente à **residência** em área mediantemente urbana, a residência em área predominantemente urbana revelou-se um factor de risco para a *não participação* na volta consecutiva de rastreio, enquanto a residência em área predominantemente rural foi identificada como factor protector para o evento em estudo. Este resultado pode estar relacionado com diferente acessibilidade aos cuidados de saúde e com diferente oferta de cuidados de saúde no sector privado em meios urbanos, permitindo a realização posterior da mamografia fora do rastreio, ou, pelo contrário, na ausência desta oferta em meios rurais, pode ter um efeito protector em relação à não participação.

Existe evidência da existência de um gradiente urbano-rural na participação em programas de rastreio do cancro da mama, verificando-se maior taxa de participação de mulheres residentes em áreas rurais, comparativamente às residentes em áreas urbanas de vários países europeus (Suécia, Dinamarca, Noruega, Itália, Espanha,

Inglaterra, Holanda) (Euler-Chelpin, Von *et al.*, 2008; Jensen *et al.*, 2005). Apesar de o gradiente urbano-rural ter sido atribuído à disponibilidade de alternativas para a realização de mamografia em cuidados de saúde privados, essa hipótese explicativa é atribuível aos casos de mamografia diagnóstica mas não de mamografia de rastreio (Euler-Chelpin, Von *et al.*, 2008; Jensen *et al.*, 2005). Além disso, a disponibilidade de alternativas para realização de mamografia no sector privado não explica a totalidade do gradiente urbano-rural, devendo ser considerados outros factores socioeconómicos, como o nível educacional, o rendimento ou o acesso a seguro de saúde privado (Jensen *et al.*, 2005).

Em estudos posteriores, Jensen *et.al* (2012) concluíram que existem diferenças sociais na participação, mesmo em programas gratuitos de cobertura universal, tendo identificado, entre outros factores de risco socioeconómico de *não participação*, o baixo rendimento, o baixo nível educacional, a indisponibilidade de transporte e a distância até ao local do rastreio. As diferenças no rendimento e o acesso a seguros de saúde, no âmbito da discussão das diferenças relativas à residência em áreas rurais ou urbanas, são mais relevantes quando o acesso à mamografia de rastreio não é gratuito, conforme demonstram os estudos de Doescher e Jackson (2009) e Jackson *et al.* (2009), realizados em populações sem acesso gratuito à mamografia de rastreio, que identificaram menor participação em mulheres residentes em áreas rurais, que se manteve estatisticamente significativa após ajustamento para outros factores, como a idade avançada, o baixo nível socioeconómico, o baixo nível educacional e a ausência de seguro de saúde, que são simultaneamente factores de risco de não realização de mamografia.

Outra explicação possível é a existência de diferenças nos níveis de escolaridade da população que podem influenciar os conhecimentos individuais, a percepção do benefício do rastreio e do risco da doença e, consequentemente, influenciar a participação no rastreio. A associação entre o baixo nível educacional e a não participação pode ser explicada pela menor capacidade de obter, processar e compreender informação de saúde, enquanto a associação entre o nível educacional mais elevado e a não participação pode estar relacionada com a utilização de cuidados de saúde privados (Jensen *et al.*, 2012).

Outro factor importante a considerar no gradiente urbano-rural é a distância e o tempo de viagem até ao local de realização da mamografia de rastreio, que funcionam como barreiras à participação, mesmo em programas de rastreio de baixo custo ou gratuitos (Jackson *et al.*, 2009). A proximidade residencial às instalações de realização da mamografia está associada à realização da mesma em áreas rurais mas não em áreas urbanas (Jackson *et al.*, 2009). O programa de rastreio do cancro da mama da região centro utiliza unidades móveis para realização da mamografia, o que pode contribuir para explicar a diminuição do risco de *não participação* em mulheres residentes em áreas predominantemente rurais.

A realização de **auto-exame mamário** foi identificada como factor protector de *não participação* consecutiva, facto que pode estar relacionado com uma maior preocupação em relação ao estado de saúde, conforme os resultados de outros estudos que detectaram aumento da taxa de biópsia mamária, em caso de doença benigna, nas mulheres que realizavam auto-exame mamário (Baxter, 2001; Hackshaw e Paul, 2003). Também pode estar relacionada com a participação em cuidados de saúde preventivos, que não foi considerada neste estudo. Euler-Chelpin, Von *et.al* (2008) identificaram a ausência de contacto com o médico de família e a ausência de cuidados de saúde dentários como factores de risco para a *não participação* no rastreio do cancro da mama. À semelhança de outros factores, a utilização de cuidados de saúde preventivos deve ser incluída em estudos futuros nesta população.

Alamo-Junquera *et.al* (2012) identificaram menor participação face à realização de exames de **aferição** mais invasivos. No presente estudo, a variável foi excluída do modelo final de análise multivariável porque o resultado da aferição foi utilizado para a construção da variável grupo comparativo, no entanto os resultados da análise bivariável concordam com os do estudo de Alamo-Junquera *et.al* (2012).

### **5.1. Estratégia de rastreio baseada no risco de cancro da mama**

Em resposta às recentes controvérsias relativas ao benefício da mamografia de rastreio, foi sugerida a implementação de estratégias de rastreio baseadas no risco (Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014). Estas estratégias permitiriam adaptar a

periodicidade e a modalidade do rastreio do cancro da mama, para melhorar a detecção de tumores e minimizar os riscos do rastreio, permitindo melhorar a razão risco-benefício ( Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014). Seria necessária a definição de *guidelines* para identificar as mulheres com maior benefício face à mamografia de rastreio, nomeadamente as que apresentem risco aumentado de cancro da mama, considerando a densidade do tecido mamário, história familiar de cancro da mama, nível de hormonas sexuais, entre outros factores de risco conhecidos ( Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014).

A discussão dos benefícios e riscos da mamografia de rastreio é particularmente importante para as mulheres de 40-50 anos, uma vez que os benefícios absolutos do rastreio (número de mortes evitadas por cancro da mama) são menores e os riscos absolutos (número de falsos positivos da leitura e sobrediagnóstico) são maiores do que em mulheres mais velhas (Welch e Passow, 2014). Alguns autores recomendam decisão partilhada, considerando os valores individuais das mulheres a rastrear (Nekhlyudov e Braddock, 2009; Onega *et al.*, 2014).

De acordo com vários autores, o benefício do rastreio do cancro da mama depende da idade da mulher rastreada: mulheres de 40-49 anos não devem ser submetidas a mamografia de rastreio por rotina, excepto se apresentarem risco acrescido de cancro da mama, enquanto mulheres de 60-69 anos são as que mais podem beneficiar da mamografia de rastreio porque apresentam maior risco de cancro da mama e, consequentemente, maior potencial de redução da mortalidade devido ao rastreio ( Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014).

Resultados de um modelo de microsimulação de Markov demonstraram que o rastreio baseado no risco pode melhorar o equilíbrio entre os benefícios e os riscos do rastreio, interrompendo o rastreio ou rastreando em intervalos de tempo superiores as mulheres de baixo risco, o que contribui para reduzir os falsos positivos (Braithwaite, Mandelblatt e Kerlikowske, 2013).

Resultados de uma meta-análise de ensaios controlados aleatorizados de nível populacional revelaram que, em média, são necessários 10,7 anos para evitar uma morte por cada 1.000 mulheres rastreadas (Braithwaite, Mandelblatt e Kerlikowske, 2013). Assim, recomendam-se estratégias de rastreio baseadas na esperança de

vida, ou seja, o rastreio deve ser dirigido a mulheres cuja esperança de vida seja de pelo menos 10 anos, avaliação que pode ser feita através de ferramentas prognósticas da mortalidade a 10 anos, em função dos factores de risco individuais (Braithwaite, Mandelblatt e Kerlikwoske, 2013).

## **5.2. Comunicação do risco no âmbito de programas de rastreio de base populacional**

Existe evidência em ensaios controlados aleatorizados de que as intervenções de comunicação para programas de rastreio do cancro da mama e colo-rectal, como, por exemplo, o aconselhamento educacional (oral e escrito), que incluam estimativas de risco personalizadas (categorias de risco ou *score* de risco), potenciem a escolha informada da população-alvo, embora o seu efeito no aumento da participação no rastreio seja reduzido (*odds ratio*=1,15, IC 95% 1,02-1,29) e sem relação clara com a escolha informada (Edwards *et al.*, 2013).

A comunicação personalizada do risco pressupõe a disponibilização de informação baseada nas características individuais, de que são exemplo as habilitações literárias, a orientação cultural e o nível cognitivo, após uma avaliação individual, com o objectivo de criar intervenções para modificar comportamentos individuais relacionados com a saúde (Edwards *et al.*, 2013). A comunicação personalizada do risco é útil para a tomada de decisão em relação à participação no rastreio, capacitando os indivíduos a medir o benefício e o risco (Edwards *et al.*, 2013).

De acordo com o modelo de crença em saúde, um dos elementos determinantes do comportamento relacionado com a saúde é o risco percebido, constituído pela percepção da susceptibilidade individual à doença e pela percepção da gravidade da doença, considerando-se que os indivíduos com percepção de maior risco individual tenderão a maior participação e vice-versa (Edwards *et al.*, 2013).

A comunicação personalizada do risco permitiria uma decisão informada pelas mulheres mais jovens, uma vez que, apesar de apresentarem menor risco de desenvolver cancro da mama, têm auto-percepção de maior risco devido às

mensagens populacionais relativas à importância da participação no rastreio (Edwards *et al.*, 2013).

A decisão informada é baseada em níveis de conhecimento adequados sobre o rastreio e na coerência entre os valores da mulher para a sua participação no rastreio e a intenção ou acto de participação (Agt, van, Korfage e Essink-Bot, 2014). A evidência sobre estratégias que potenciem a tomada de decisão informada é limitada, mas aponta para a eficácia de ferramentas de apoio à decisão, em formato livreto ou brochura e em formato electrónico, de acordo com as características etárias da população-alvo (Agt, van, Korfage e Essink-Bot, 2014).

### **5.3. Estratégias recomendadas para participação em programas de rastreio de base populacional**

A participação em programas de rastreio do cancro da mama pode ser influenciada por factores relacionados com a elegibilidade das mulheres, o grupo socioeconómico, o conhecimento da existência do programa de rastreio, bem como aspectos dos serviços de rastreio, nomeadamente a estratégia de convite (Bonfill Cosp *et al.*, 2001).

A participação no rastreio de acordo com a intervenção usada para contactar a população-alvo, avaliada através de uma revisão sistemática, foi superior nas mulheres que realizaram mamografia no grupo exposto a intervenção activa através de convite por via postal e/ou telefónica, envio de material educacional ou actividades formativas combinadas com lembretes postais, em comparação com o grupo controlo, sem intervenção activa, sendo os resultados estatisticamente significativos (variação do *odds ratio* de 1,66 a 2,81 conforme a intervenção), independentemente da população estudada (Bonfill Cosp *et al.*, 2001).

O envio de convite simultâneo para múltiplos procedimentos preventivos em combinação com envio de material educacional ou a realização de visitas domiciliárias não revelaram associação estatisticamente significativa (Bonfill Cosp *et al.*, 2001).

Um estudo realizado em mulheres residentes no Canadá, revelou que o envio de lembretes postais às mulheres elegíveis para rastreio e aos prestadores de cuidados

de saúde, assim como incentivos financeiros aos prestadores de cuidados de saúde, aumentou em 6,3% a participação no programa de rastreio em mulheres inscritas em cuidados de saúde primários e elegíveis para rastreio do cancro da mama (Kaczorowski *et al.*, 2013).

O efeito de intervenções para aumentar a participação no rastreio do cancro da mama, em comparação com a carta de convite para rastreio, foi aferido numa revisão sistemática de 26 estudos de programas de rastreio, incluindo rastreios oportunistas e organizados de base populacional (Camilloni *et al.*, 2013). Os resultados foram semelhantes aos anteriormente referidos com o envio de lembretes postais para as não respondentes à carta de convite para rastreio, aumentando a participação no rastreio (RR=1,37; IC 1,25-1,51) (Camilloni *et al.*, 2013). Contrariamente, a inclusão de material informativo anexa à carta de convite não revelou efeito estatisticamente significativo, mas intervenções de educação para a saúde/promoção da saúde revelaram efeito positivo na participação no rastreio (Camilloni *et al.*, 2013). Existe evidência de benefício para a participação no rastreio em populações sujeitas a intervenção comunitária para rastreio (Camilloni *et al.*, 2013).

Também a carta de convite para rastreio assinada pelo médico de família, comparativamente à mesma assinada pelo prestador do serviço, revelou um modesto efeito positivo na participação no rastreio (Camilloni *et al.*, 2013).

Relativamente à organização dos serviços de saúde, identificaram-se, como factores que aumentam a participação no rastreio, a existência de rastreio agendado e a remoção de barreiras físicas no acesso, relativamente à necessidade de deslocações para realização do rastreio, através de mamografia em unidade móvel (Camilloni *et al.*, 2013).

Uma meta-análise de 33 ensaios aleatorizados controlados e ensaios clínicos controlados para avaliar a efectividade das intervenções na participação no rastreio do cancro da mama, identificou um efeito positivo de: incentivos financeiros através da gratuidade ou custo reduzido da mamografia (*odds ratio* ajustado 2,74; IC 1,78-4,24), mudanças organizacionais (por exemplo, afectação de responsabilidades da prestação de cuidados de saúde preventivos por profissionais de saúde não médicos) (*odds ratio* ajustado 2,47), envio de lembretes personalizados às utentes (*odds*



*rastio* ajustado 2,31) e aos prestadores de cuidados de saúde (*odds rastio* ajustado 1,63), que aumentaram significativamente o uso dos serviços de rastreio. Também se recomendaram, embora sem utilização isolada, a educação das utentes (*odds rastio* ajustado 1,31) e informação de retorno do resultado obtido aos prestadores dos cuidados de saúde (*odds rastio* ajustado 1,76) (Stone *et al.*, 2002).

Os factores que determinam a decisão de participação no rastreio incluem a existência de um programa de rastreio, exposição prévia a mamografia de rastreio, custo da mamografia, envolvimento de profissionais de saúde, disponibilidade de recursos e apoio logístico, campanhas de divulgação da informação, esforços de entidades e associações sociais, bem como a influência da idade, nível socioeconómico e educativo (Bonfill Cosp *et al.*, 2001).

#### 5.4. Limitações do estudo

A população em estudo foi seleccionada a partir da base de dados de registo do programa de rastreio do cancro da mama na região centro, podendo existir **viés de selecção** devido aos critérios de exclusão aplicados. Quando ocorre, o viés de selecção introduz um erro sistemático e pode condicionar a validade interna do estudo (Gordis, 2008). O viés de selecção ocorre caso as mulheres excluídas apresentem diferenças no padrão de exposição, nas características demográficas, socioeconómicas, culturais ou médicas ou no risco do evento em estudo, quando comparadas com as que foram incluídas (Gordis, 2008; Wallace, 2007).

Situação diferente do viés de selecção, é a resultante das diferenças entre a população das mulheres que participaram no programa de rastreio após convite e as não participantes, em consequência da ausência de resposta ao convite para rastreio, ou residentes na região centro mas não inscritas em cuidados de saúde primários, apesar da existência de um serviço nacional de saúde universal e tendencialmente gratuito. Apesar disso, considerando a dimensão da população em estudo e a semelhança na distribuição por grupo etário, os resultados obtidos consideram-se generalizáveis para a população-alvo, ou seja, a população residente na área geográfica da ARSC,IP (Bonita *et al.*, 2006; Silman e Macfarlane, 2002).

As variáveis da anamnese recolhidas da base de dados LPCC – região centro dependem de informação relatada pela participante, sujeita a **viés de informação** (Bonita *et al.*, 2006; Silman e Macfarlane, 2002). Exemplificando, de acordo com a revisão sistemática efectuada por Rauscher *et al.* (2008), aproximadamente 1/5 dos casos de auto-relato de antecedentes pessoais de mamografia de rastreio, em estudos de base populacional, são falsos, atribuindo-se a resposta positiva ao facto de a realização de mamografia de rastreio ser um comportamento socialmente aceitável e desejável. Howard, Agarwal e Lytwyn (2009) confirmaram o aumento de casos de auto-relato de antecedentes pessoais de mamografia de rastreio, em estudos de base populacional e de base clínica assistencial. Assim, não é possível associar riscos do evento em estudo com antecedentes pessoais e familiares, mas à percepção que cada mulher tem em relação aos mesmos. Também pode ter existido viés de informação consequente a erros de registo das variáveis sociodemográficas e de rastreio (Bonita *et al.*, 2006; Silman e Macfarlane, 2002), bem como a registo da informação do local de residência posterior à data da primeira volta consecutiva de rastreio, devido a actualização do registo de morada, embora se considere ser residual.

Outra limitação inerente a um estudo de coorte é a **perda de seguimento** que, neste estudo, pode ter ocorrido pela impossibilidade de identificar as mulheres que desenvolveram cancro da mama de intervalo, deixando de ser elegíveis para participação subsequente no programa de rastreio do cancro da mama, devido à inexistência de cruzamento de informação com o Registo Oncológico Regional do Centro, base de dados onde são registados os novos casos de doença. Também pode ter ocorrido por alteração do local de residência para área geográfica externa à ARSC,IP. Nestas situações, as mulheres não são elegíveis para a volta consecutiva de rastreio e, neste estudo, foram consideradas não participantes na segunda volta de rastreio, introduzindo viés de informação, que se considera ser residual.

Neste estudo foi cumprida uma recomendação comum sobre a adequabilidade do tamanho da população para o número de variáveis independentes a testar, garantindo a selecção de pelo menos 10 vezes o número de indivíduos por cada variável independente (Dawson e Trapp, 2004).

A utilização da análise multivariável de regressão de Poisson permitiu controlar o eventual **confundimento** da análise conjunta de múltiplas variáveis independentes, identificando-as como factores de risco ou de protecção independentes para o resultado em estudo, traduzindo o risco através do risco relativo ajustado. Esta análise de regressão é a mais adequada para controlar o confundimento quando o evento em estudo é frequente (>10%) (Aguiar e Nunes, 2013; Diaz-Quijano, 2012; Knol *et al.*, 2012; McNutt *et al.*, 2003; Zou, 2004), como se verificou neste estudo, no qual a incidência de *não participação* na volta consecutiva de rastreio foi de 12,13%. Existe evidência de associação entre as várias variáveis independentes e a variável dependente deste estudo: idade, falso positivo da leitura, periodicidade do rastreio, antecedentes pessoais e familiares da doença e número de participações anteriores.

O resultado falso positivo da leitura da mamografia é mais comum em mulheres mais jovens porque o exame é menos específico, devido à maior densidade do tecido mamário, que tende a decrescer com o aumento da idade, e o cancro da mama é menos comum, devido à história natural da doença (Brodersen e Siersma, 2013; Kerlikowske *et al.*, 1993; Lehman *et al.*, 1999; Lidbrink *et al.*, 1996; Roman *et al.*, 2012; Salas *et al.*, 2011). O risco de obter um resultado falso positivo diminui com o aumento da idade (Braithwaite, Mandelblatt e Kerlikowske, 2013).

Para além da idade, outros factores de risco associados à obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia são antecedentes pessoais de biópsia mamária, antecedentes familiares de cancro da mama, uso de estrogénios e ausência de mamografias anteriores para comparação, o grau de densidade mamária e a periodicidade de realização da mamografia (Christiansen *et al.*, 2000; Hubbard *et al.*, 2011; Mandelblatt *et al.*, 2009; Schousboe *et al.*, 2011).

Os antecedentes familiares de cancro da mama e os antecedentes pessoais de patologia mamária benigna ou de procedimentos mamários invasivos foram identificados como factores de risco para a obtenção de um resultado falso positivo em estudos realizados por diferentes autores (Castells, Molins e Macia, 2006; Cook *et al.*, 2010; Roman *et al.*, 2012; Salas *et al.*, 2011).

A ausência de participações anteriores no rastreio do cancro da mama foi associada a maior probabilidade de obter um resultado falso positivo, porque não existe mamografia anterior para comparação (Castells, Molins e Macia, 2006). A obtenção de um resultado falso positivo à primeira participação no rastreio do cancro da mama revelou associação com menor participação posterior no rastreio (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Roman *et al.*, 2011).

O risco de obtenção de um resultado falso positivo aumenta com a repetição do rastreio (aumento da exposição a rastreio), sendo superior quando o rastreio é anual, comparativamente a bienal (Dittus *et al.*, 2013; Hubbard *et al.*, 2011; Kerlikowske *et al.*, 2011; Mandelblatt *et al.*, 2009). De acordo com Hubbard *et al.* (2011), considerando as mulheres que iniciem o rastreio do cancro da mama aos 40 anos, 61,3% terão indicação para aferição do resultado e 7% indicação para biópsia para um resultado falso positivo da leitura, num período de 10 anos, quando a mamografia é anual, comparativamente a 41,6% e 4,8%, respectivamente, quando a mamografia é bienal. De acordo com Kerlikowske *et al.* (2011), o aumento do risco associado à mamografia anual ocorre especialmente em mulheres com tecido mamário denso ou que usaram terapêutica hormonal de substituição após a menopausa. De acordo com Braithwaite *et al.*, (2013), a taxa cumulativa de falsos positivos, após 10 anos de rastreio, em mulheres de 66-74 anos, é de 48% quando a mamografia é anual e de 29% quando é bienal.

Embora a precisão diagnóstica global da mamografia digital seja equivalente à da mamografia em filme para a detecção de cancro da mama, a mamografia digital consegue detectar mais casos de cancro da mama em mulheres com idade inferior a 50 anos, embora associada a um aumento da frequência de falsos positivos da mamografia (Kerlikowske *et al.*, 2011; Lewin *et al.*, 2002; Pisano *et al.*, 2005, 2008; Ravesteyn, van *et al.*, 2012; Skaane, Hofvind e Skjennald, 2007; Skaane, Young e Skjennald, 2003; Skaane e Skjennald, 2004). A população incluída neste estudo foi submetida a mamografia digital, pelo que não se admite a existência de diferenças na probabilidade de obter um resultado falso positivo da leitura da mamografia de rastreio.

Apesar do modelo ser estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), a sua taxa de validade, traduzida pela área sob a curva ROC, foi de 67,2%, o que significa que os factores incluídos não explicam a totalidade da exposição para o evento em estudo, sendo necessário incluir outras variáveis no modelo.

## **5.5. Conclusão e recomendações**

O estudo realizado permitiu determinar uma incidência de *não participação* na população em estudo de 12,13%, correspondendo a 19,89% no grupo comparativo de expostos a falso positivo da leitura e a 11,88% no grupo comparativo mamografia negativa.

A obtenção de um resultado falso positivo da leitura da mamografia, comparativamente à obtenção de uma mamografia negativa, revelou aumento do risco de *não participação* na volta consecutiva de rastreio do cancro da mama (RRa=1,17; IC 1,10-1,25), após ajustamento para os restantes factores incluídos no modelo. Este resultado está de acordo com o de outros estudos publicados (Alamo-Junquera *et al.*, 2012; Fitzpatrick *et al.*, 2011; McCann, Stockton e Godward, 2002; Roman *et al.*, 2011) e foi associado às consequências psicológicas adversas da obtenção de um resultado falso positivo (Brett e Austoker, 2001) ou à diminuição da confiança das mulheres relativamente aos benefícios do rastreio (Brewer, Salz e Lillie, 2007).

Considerando outros factores sociodemográficos, associados ao rastreio e à anamnese, determinou-se o risco relativo ajustado obtido através de análise de regressão de Poisson, tendo-se identificado como factores de risco para a *não participação* na segunda de duas voltas consecutivas de rastreio do cancro da mama: antecedentes familiares de cancro da mama, idade superior a 49 anos, estado civil divorciada, solteira ou viúva, intervalo entre as voltas de rastreio superior a 25 meses ou inferior a 21 meses, antecedentes pessoais de patologia mamária, antecedentes de realização de mamografia fora do rastreio, antecedentes pessoais de cirurgia mamária e residência em área predominantemente urbana. Também se identificaram como factores protectores: existência de participações anteriores à primeira de duas

voltas consecutivas de rastreio em estudo, residência em área predominantemente rural e hábitos pessoais de auto-exame da mama.

Os resultados alertam para a importância da fidelização das mulheres ao programa de rastreio, de modo a maximizar o benefício do rastreio, uma vez que o efeito protector da existência de participações anteriores no programa de rastreio é superior ao efeito de risco das outras variáveis incluídas neste estudo e identificadas como factores de risco.

Os prestadores de cuidados de saúde no âmbito do programa de rastreio devem alertar as mulheres para a possibilidade de um resultado falso positivo do teste e oferecer intervenções para ajudar a diminuir o *distress* psicológico associado ao rastreio (DeFrank e Brewer, 2014), nomeadamente fornecendo às mulheres informação adequada sobre a aferição e suporte clínico apropriado antes e durante a aferição (Bond *et al.*, 2013). Outra medida importante para diminuir a ansiedade associada à obtenção de um resultado falso positivo é a redução do período de tempo entre a realização da mamografia, comunicação do resultado e aferição do mesmo (Barton *et al.*, 2004). Alguns autores sugerem que a ansiedade associada à comunicação de um resultado anormal da mamografia pode diminuir quando as mulheres compreendem o risco relativo da obtenção desse resultado, baseado no conhecimento dos factores de risco para a obtenção de um resultado falso positivo, nomeadamente, idade jovem, antecedentes pessoais de biópsia mamária, antecedentes familiares de cancro da mama, uso de estrogénios, intervalo trienal entre as voltas de rastreio e ausência de mamografias anteriores para comparação (Christiansen *et al.*, 2000).

A identificação dos motivos para não realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama é importante para esclarecer o aumento de risco de *não participação* associado à obtenção de um resultado falso positivo da leitura. Assim, seria importante realizar estudos futuros para avaliar o efeito do nível socioeconómico, escolaridade, auto-percepção do risco individual de cancro da mama, utilização de cuidados de saúde preventivos, procura de cuidados de saúde fora do programa de rastreio e motivos para não realização da mamografia no âmbito do programa de rastreio do cancro da mama.

Não foi encontrada evidência de validação e tradução dos instrumentos de medida no âmbito do rastreio do cancro da mama, nomeadamente dos questionários PCQ, PCQ DK33 e COS-BC para a população portuguesa. As escalas *Revised Champion's Health Belief Model Scale* e *Breast Cancer Worry Scale* foram traduzidas para português mas não foram validadas para a população portuguesa. A utilização destas escalas, devidamente traduzidas e validadas para a população portuguesa é importante para medir as consequências psicológicas da obtenção de um resultado falso positivo, as crenças em saúde e a preocupação associada ao cancro da mama e ao rastreio da doença.

A participação em programas de rastreio do cancro da mama pode ser influenciada por factores relacionados com a elegibilidade das mulheres, o grupo socioeconómico, o conhecimento da existência do programa de rastreio, bem como aspectos dos serviços de rastreio, nomeadamente a estratégia de convite (Bonfill Cosp *et al.*, 2001).

Em resposta às recentes controvérsias relativas ao benefício da mamografia de rastreio, foi sugerida a implementação de estratégias de rastreio baseadas no risco (Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014). Estas estratégias permitiriam adaptar a periodicidade e a modalidade do rastreio do cancro da mama, para melhorar a detecção de tumores e minimizar os riscos do rastreio, permitindo melhorar a razão risco-benefício (Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014). Seria necessária a definição de *guidelines* para identificar as mulheres com maior benefício face à mamografia de rastreio, nomeadamente as que apresentem risco aumentado de cancro da mama, considerando a densidade do tecido mamário, história familiar de cancro da mama, nível de hormonas sexuais, entre outros factores de risco conhecidos (Kerlikowske, O'Kane e Esserman, 2014), bem como estratégias de rastreio baseadas na esperança de vida, ou seja, o rastreio deve ser dirigido a mulheres cuja esperança de vida seja de pelo menos 10 anos, avaliação que pode ser feita através de ferramentas prognósticas da mortalidade a 10 anos, em função dos factores de risco individuais (Braithwaite, Mandelblatt e Kerlikowske, 2013).

A comunicação personalizada do risco pressupõe a disponibilização de informação baseada nas características individuais, de que são exemplo as habilitações literárias,

orientação cultural e nível cognitivo, após uma avaliação individual, com o objectivo de criar intervenções para modificar comportamentos individuais relacionados com a saúde (Edwards *et al.*, 2013).

Relativamente ao serviço de rastreio e estratégias de convite, recomenda-se: a manutenção da carta de convite para rastreio, devendo ser assinada pelo médico de família e acompanhada de lembrete postal ou telefónico para as não respondentes; a manutenção da periodicidade bienal da mamografia de rastreio (Mandelblatt *et al.*, 2009), realizada gratuitamente e com agendamento prévio, em unidades móveis (Bonfill Cosp *et al.*, 2001; Camilloni *et al.*, 2013); a adopção de estratégias para uma decisão informada das mulheres relativamente à participação no rastreio do cancro da mama (Bonfill Cosp *et al.*, 2001; Camilloni *et al.*, 2013; Stone *et al.*, 2002).

A decisão informada é baseada em níveis de conhecimento adequados sobre o rastreio e concordância entre os valores da convidada para o rastreio em relação à participação da própria e a intenção ou acto de participação (Agt, van, Korfage e Essink-Bot, 2014). A evidência sobre estratégias que potenciem a tomada de decisão informada é limitada, mas aponta para a eficácia de ferramentas de apoio à decisão em formato livreto ou brochura e em formato electrónico, de acordo com as características etárias da população-alvo (Agt, van, Korfage e Essink-Bot, 2014), que devem ser adoptadas. Os prestadores de rastreio devem promover a tomada de decisão informada das mulheres convidadas para rastreio, visando obter a sua participação no programa de rastreio e diminuir as inequidades inerentes aos grupos populacionais com menor participação. A comunicação clara dos benefícios e riscos do rastreio é fundamental para a tomada de decisão informada (Marmot *et al.*, 2013).



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGT, H. M. E. VAN; KORFAGE, I. J.; ESSINK-BOT, M.-L. - Interventions to enhance informed choices among invitees of screening programmes: a systematic review. **European Journal of Public Health**. ISSN 1464-360X. 1-13. (2014) doi: 10.1093/eurpub/ckt205.

AGUIAR, P - **Guia prático Climepsi de estatística em investigação epidemiológica: SPSS**. Lisboa: CLIMEPSI Editores, 2007.

AGUIAR, P.; NUNES, B. - Odds ratio: reflexão sobre a validade de uma medida de referência em epidemiologia. **Acta Médica Portuguesa**. ISSN 0870399X. 26 (2013) 505-510.

ALAMO-JUNQUERA, D. *et al.* - Effect of false-positive results on reattendance at breast cancer screening programmes in Spain. **European Journal of Public Health**. ISSN 1464-360X (Electronic). 22:3 (2012) 404-408. doi: 10.1093/eurpub/ckr057.

ALTMAN, D.; MACHIN, D.; BRYANT, T. - **Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines**. [Em linha]. [S.l.] : Wiley, 2000. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=NewLnwEACAAJ>. ISBN 9780727913753.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - **Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)**. Reston Va: American College of Radiology, 2003.

BARRETT, B.; MCKENNA, P. - Communicating benefits and risks of screening for prostate, colon, and breast cancer. **Family Medicine**. ISSN 1938-3800 (Electronic). 43:4 (2011) 248-253.

BARTON, M. B. *et al.* - Decreasing women's anxieties after abnormal mammograms: a controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**. United States. ISSN 1460-2105 (Electronic). 96:7 (2004) 529-538.

BAXTER, N. - Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? **CMAJ: Canadian**

**Medical Association journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne.** ISSN 0820-3946 (Print). 164:13 (2001) 1837–1846.

BERRY, D. A. *et al.* - Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **The New England Journal of Medicine.** ISSN 1533-4406 (Electronic). 353:17 (2005) 1784–1792. doi: 10.1056/NEJMoa050518.

BHOPAL, R. S. - **Concepts of epidemiology : an integrated introduction to the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology.** [Em linha]. [S.l.] : Oxford University Press, 2002. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=xwNmQgAACAAJ>. ISBN 9780192631558.

BOND, M. *et al.* - Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. **Health Technology Assessment.** ISSN 13665278. 17 (2013) 1–86. doi: 10.3310/hta17130.

BONFILL COSP, X. *et al.* - Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** ISSN 1469-493X. 1 (2001) CD002943.

BONITA, R. *et al.* - **Basic epidemiology.** [Em linha]. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=AAZGobMNTXgC>. ISBN 9789241547079.

BOSETTI, C. *et al.* - The decline in breast cancer mortality in Europe: an update (to 2009). **Breast.** ISSN 1532-3080 (Electronic). 21:1 (2012) 77–82. doi: 10.1016/j.breast.2011.08.001.

BRAITHWAITE, D., *et al.* - Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? **Journal of the National Cancer Institute.** ISSN 1460-2105 (Electronic). 105:5 (2013) 334–341. doi: 10.1093/jnci/djs645.

BRAITHWAITE, D.; MANDELBLATT, J. S.; KERLIKOWSKE, K. - To screen or not to screen older women for breast cancer: a conundrum. **Future Oncology.** ISSN 1744-8301 (Electronic). 9:6 (2013) 763–766. doi: 10.2217/fon.13.64.

BRENNER, H. *et al.* - Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. **European Journal of Cancer**. ISSN 1879-0852 (Electronic). 45:6 (2009) 1028–1041. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.005.

BRETT, J. *et al.* - The psychological impact of mammographic screening: a systematic review. **Psycho-oncology**. ISSN 1057-9249 (Print). 14:11 (2005) 917–938. doi: 10.1002/pon.904.

BRETT, J.; AUSTOKER, J. - Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance. **Journal of Public Health Medicine**. ISSN 0957-4832 (Print). 23:4 (2001) 292–300.

BREWER, N. T.; SALZ, T.; LILLIE, S. E. - Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 146:7 (2007) 502–510.

BRODERSEN, J.; SIERSMA, V. D. - Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. **Annals of Family Medicine**. ISSN 15441709. 11 (2013) 106–115. doi: 10.1370/afm.1466.

BRODERSEN, J.; THORSEN, H. - Consequences of Screening in Breast Cancer (COS-BC): development of a questionnaire. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**. ISSN 1502-7724 (Electronic). 26:4 (2008) 251–256. doi: 10.1080/02813430802542508.

BRODERSEN, J.; THORSEN, H.; KREINER, S. - Validation of a condition-specific measure for women having an abnormal screening mammography. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. ISSN 1098-3015 (Print). 10:4 (2007) 294–304. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00184.x.

CAMILLONI, L. *et al.* - Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. **BMC Public Health**. ISSN 1471-2458. 13 (2013) 464. doi: 10.1186/1471-2458-13-464.

CASTELLS, X.; MOLINS, E.; MACIA, F. - Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. **Journal of Epidemiology and Community Health**. ISSN 0143-005X (Print). 60:4 (2006) 316–321. doi: 10.1136/jech.2005.042119.

CHAMPION, V. L. - Revised susceptibility, benefits, and barriers scale for mammography screening. **Research in Nursing & Health**. ISSN 0160-6891 (Print). 22:4 (1999) 341–348.

CHRISTIANSEN, C. L. *et al.* - Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. **Journal of the National Cancer Institute**. ISSN 0027-8874 (Print). 92:20 (2000) 1657–1666.

COOK, A. J. *et al.* - Decreased accuracy in interpretation of community-based screening mammography for women with multiple clinical risk factors. **Journal of Clinical Epidemiology**. ISSN 1878-5921 (Electronic). 63:4 (2010) 441–451. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.008.

DAWSON, B.; TRAPP, R. G. - **Basic & clinical biostatistics**. [Em linha]. [S.l.] : Lange Medical Books-McGraw-Hill, 2004. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=LJhqAAAAMAAJ>. ISBN 9780071410182.

DECRETO-LEI nº222/2007. D.R. Iª Série. 103. (29.05.2007) 3519- Orgânica das Administrações Regionais de Saúde, IP

DECRETO-LEI nº317/99. D.R. Iª Série-A. 186. (11.08.1999) 5238- Alteração ao Decreto-Lei nº 46/89, de 15 de Fevereiro, que estabeleceu a Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos (NUTS).

DEFRANK, J.; BREWER, N. T. - Some more evidence of long-term psychosocial harms from receiving false-positive screening mammography results. **Evidence Based Medicine**. 19 :1 (2014) 38. doi: 10.1136/eb-2013-101409.

DIAZ-QUIJANO, F. A. - A simple method for estimating relative risk using logistic regression. **BMC Medical Research Methodology**. ISSN 1471-2288. 12 (2012) 14. doi: 10.1186/1471-2288-12-14.

Directiva Comunitária 2003/878/EC. Jornal Oficial da União Europeia. L327/34 (16-12-2003).

DITTUS, K. *et al.* - Impact of mammography screening interval on breast cancer diagnosis by menopausal status and BMI. **Journal of General Internal Medicine**. ISSN 1525-1497 (Electronic). 28:11 (2013) 1454–1462. doi: 10.1007/s11606-013-2507-0.

DOESCHER, M. P.; JACKSON, J. E. - Trends in cervical and breast cancer screening practices among women in rural and urban areas of the United States. **JPHMP: Journal of Public Health Management and Practice**. ISSN 1550-5022. 15 (2009) 200–9. doi: 10.1097/PHH.0b013e3181a117da.

DUNDAR, P. E.; OZYURT, B. C.; ERDURAK, K. - Sociodemographic determinants of nonattendance in a population-based mammography screening program in the city of Manisa, Turkey. **The Scientific World Journal**. ISSN 1537-744X (Electronic). 2012 (2012) 816903. doi: 10.1100/2012/816903.

EDWARDS, A. G. K. *et al.* - Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469-493X (Electronic). 2 (2013) CD001865. doi: 10.1002/14651858.CD001865.pub3.

ESTEVA, M. *et al.* - Determinants of non attendance to mammography program in a region with high voluntary health insurance coverage. **BMC Public Health**. ISSN 1471-2458 (Electronic). 8 (2008) 387. doi: 10.1186/1471-2458-8-387.

EULER-CHELPIN, M. VON *et al.* - Socio-demographic determinants of participation in mammography screening. **International Journal of Cancer**. ISSN 00207136. 122 (2008) 418–423. doi: 10.1002/ijc.23089.

FENTON, J. J.; MIGLIORETTI, D. L. - Why we need more breast cancer screening trials. **Evidence Based Medicine**. 17:6 (2012) 169–170. doi: 10.1136/eb-2012-100869.

FITZPATRICK, P. *et al.* - False-positive mammographic screening: factors influencing re-attendance over a decade of screening. **Journal of medical**

**Screening.** ISSN 1475-5793 (Electronic). 18:1 (2011) 30–33. doi: 10.1258/jms.2010.010104.

FLETCHER, R.; ROBERT FLETCHER, M. D. M.; FLETCHER, S. W. - **Clinical epidemiology: the essentials.** [Em linha]. [S.l.] : Wolters Kluwer Health, 2013. ISBN 9781469826257. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=sOaXYZW8Kh0C>.

FRIIS, R. H.; SELLERS, T. A. - **Epidemiology for public health practice.** [Em linha]. [S.l.] : Jones & Bartlett Learning, 2014. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=CaFhNI7CcbUC>. ISBN 9781449651589.

GIERISCH, J. M. *et al.* - Longitudinal predictors of nonadherence to maintenance of mammography. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.** ISSN 1538-7755 (Electronic). 19:4 (2010) 1103–1111. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1120.

GONDOS, A. *et al.* - Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. **European Journal of Cancer.** ISSN 0959-8049 (Print). 44:10 (2008) 1463–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.010.

GORDIS, L. - **Epidemiology.** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier Health Sciences, 2008. ISBN 9781437700510. Disponível em [https://books.google.pt/books?id=3NX6TmqVw\\_AC](https://books.google.pt/books?id=3NX6TmqVw_AC).

GOTZSCHE, P. C.; JORGENSEN, K. J. - Screening for breast cancer with mammography. **The Cochrane Database of Systematic Reviews.** ISSN 1469-493X (Electronic). 6 (2013) CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.

GROENWOLD, R. H. H. *et al.* - Selection of confounding variables should not be based on observed associations with exposure. **European Journal of Epidemiology.** ISSN 03932990. 26 (2011) 589–593. doi: 10.1007/s10654-011-9606-1.

GUNSOY, N. B.; GARCIA-CLOSAS, M.; MOSS, S. M. - Estimating breast cancer mortality reduction and overdiagnosis due to screening for different strategies in

the United Kingdom. **British Journal of Cancer**. ISSN 1532-1827. 110 (2014) 2412-2419. doi: 10.1038/bjc.2014.206.

HACKSHAW, A. K.; PAUL, E. A. - Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**. ISSN 0007-0920 (Print). 88:7 (2003) 1047-1053. doi: 10.1038/sj.bjc.6600847.

HOERGER, T. J. *et al.* - Estimated effects of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program on breast cancer mortality. **American Journal of Preventive Medicine**. ISSN 1873-2607 (Electronic). 40:4 (2011) 397-404. doi: 10.1016/j.amepre.2010.12.017.

HOFVIND, S. *et al.* - Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. **Journal of the National Cancer Institute**. ISSN 1460-2105 (Electronic). 100:15 (2008) 1082-1091. doi: 10.1093/jnci/djn224.

HOWARD, M.; AGARWAL, G.; LYTWYN, A. - Accuracy of self-reports of Pap and mammography screening compared to medical record: a meta-analysis. **Cancer Causes and Control**. ISSN 09575243. 20 (2009) 1-13. doi: 10.1007/s10552-008-9228-4.

HUBBARD, R. A. *et al.* - Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 155:8 (2011) 481-492. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00004.

IARC - **Breast cancer screening**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002. (IARC Handbooks on Cancer Prevention; 7).

IARC - **Globocan 2008: Cancer incidence and mortality worldwide**. [Em linha]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/>

Instituto Nacional de Estatística - **Sistema de metainformação**. [Em linha]. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 2012. Disponível em [www.ine.pt](http://www.ine.pt)

JACKSON, M. C. *et al.* - Impact of geography on mammography use in California. **Cancer Causes & Control**. ISSN 15737225. 20 (2009) 1339–1353. doi: 10.1007/s10552-009-9355-6.

JENSEN, A. *et al.* - Do nonattenders in mammography screening programmes seek mammography elsewhere? **International Journal of Cancer**. ISSN 00207136. 113 (2005) 464–470. doi: 10.1002/ijc.20604.

JENSEN, L. F. *et al.* - Identifying specific non-attending groups in breast cancer screening: population-based registry study of participation and socio-demography. **BMC Cancer**. ISSN 1471-2407. 12 (2012) 518. doi: 10.1186/1471-2407-12-518.

JORGENSEN, K. J.; ZAHL, P.-H.; GOTZSCHE, P. C. - Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. **BMJ (Clinical Research)**. ISSN 1756-1833 (Electronic). 340 (2010) c1241.

JORGENSEN, K. J.; ZAHL, P.-H.; GOTZSCHE, P. C. - Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark: a comparative study. **BMC Women's Health**. ISSN 1472-6874 (Electronic). 9 (2009) 36. doi: 10.1186/1472-6874-9-36.

KACZOROWSKI, J. *et al.* - Effect of provider and patient reminders, deployment of nurse practitioners, and financial incentives on cervical and breast cancer screening rates. **Canadian Family Physician**. ISSN 0008350X. 59:6 (2013) e282-9.

KAIN, Z. N. - The legend of the P value. **Anesthesia and analgesia**. United States. . ISSN 0003-2999 (Print). 101:5 (2005) 1454–1456. doi: 10.1213/01.ANE.0000181331.59738.66.

KALAGER, M. *et al.* - Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. **The New England journal of Medicine**. ISSN 1533-4406 (Electronic). 363:13 (2010) 1203–1210. doi: 10.1056/NEJMoa1000727.

KERLIKOWSKE, K. *et al.* - Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 155:8 (2011) 493–502. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00005.



KERLIKOWSKE, K. *et al.* - Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. **JAMA**. ISSN 0098-7484 (Print). 270:20 (1993) 2444–2450.

KERLIKOWSKE, K.; O’KANE, M. E.; ESSERMAN, L. J. - Fifty years of age-based screening: time for a new risk-based screening approach. **Evidence Based Medicine**. 19:5 (2014) 183. doi: 10.1136/eb-2014-101798.

KNOL, M. J. *et al.* - Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l’Association Médicale Canadienne**. ISSN 1488-2329 (Electronic). 184:8 (2012) 895–899. doi: 10.1503/cmaj.101715.

LAMPIC, C.; THURFJELL, E.; SJODEN, P.-O. - The influence of a false-positive mammogram on a woman’s subsequent behaviour for detecting breast cancer. **European journal of Cancer**. ISSN 0959-8049 (Print). 39:12 (2003) 1730–1737.

LEHMAN, C. D. *et al.* - Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. **AJR: American Journal of Roentgenology**. ISSN 0361-803X (Print). 173:6 (1999) 1651–1655. doi: 10.2214/ajr.173.6.10584815.

LEI nº 12/2005. D.R. Iª Série–A. 18. (26.01.2005) 606-611 - Informação genética pessoal e informação de saúde.

LEI nº 67/98. D.R. Iª Série–A. 247 (18.03.1998) 5536- 5546 - Lei da Protecção de Dados Pessoais.

LEI nº21/2010. D.R. Iª Série. 163. (23.08.2010) 3661-3662- Integra o concelho de Mação na unidade territorial do Médio Tejo.

LEWIN, J. M. *et al.* - Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. **AJR: American Journal of Roentgenology**. ISSN 0361-803X (Print). 179:3 (2002) 671–677. doi: 10.2214/ajr.179.3.1790671.

LIDBRINK, E. *et al.* - Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial. **BMJ (Clinical Research)**. ISSN 0959-8138 (Print). 312:7026 (1996) 273–276.

LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO – **Sobre o cancro.** [Em linha]. Lisboa: Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2012. Disponível em [www.ligacontracancro.pt](http://www.ligacontracancro.pt)

MANDELBLATT, J. S. *et al.* - Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 151:10 (2009) 738–747. doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00010.

MARMOT, M. G. *et al.* - The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. **British Journal of Cancer**. ISSN 1532-1827. 108 (2013) 2205–40. doi: 10.1038/bjc.2013.177.

McCANN, J.; STOCKTON, D.; GODWARD, S. - Impact of false-positive mammography on subsequent screening attendance and risk of cancer. **BCR: Breast Cancer Research**. ISSN 1465-5411 (Print). 4:5 (2002) R11.

McNUTT, L. A. *et al.* - Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. **American Journal of Epidemiology**. 157 (2003) 940–943.

MILLER, A. B. *et al.* - Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. **BMJ**. ISSN 1756-1833. 348 (2014) g366. doi: 10.1136/bmj.g366.

NEKHLYUDOV, L.; BRADDOCK, C. H. 3rd - An approach to enhance communication about screening mammography in primary care. **Journal of Women's Health**. ISSN 1931-843X (Electronic). 18:9 (2009) 1403–1412. doi: 10.1089/jwh.2008.1184.

NJOR, S. H. *et al.* - Decline in breast cancer mortality: how much is attributable to screening? **Journal of Medical Screening**. ISSN 1475-5793 (Electronic). (2014). doi: 10.1177/0969141314563632.

O'NEILL, S. C. *et al.* - Intentions to maintain adherence to mammography. **Journal of Women's Health**. ISSN 1540-9996. 17 (2008) 1133–1141. doi: 10.1089/jwh.2007.0600.

ONEGA, T. *et al.* - Breast cancer screening in an era of personalized regimens: a conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and

preference-based approaches at a population level. **Cancer**. ISSN 1097-0142 (Electronic). 120:19 (2014) 2955–2964. doi: 10.1002/cncr.28771.

OTTO, S. J. *et al.* - Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. **Lancet**. ISSN 0140-6736 (Print). 361:9367 (2003) 1411–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13132-7.

PAKENHAM, K. I.; PRUSS, M.; CLUTTON, S. - The utility of socio-demographics, knowledge and health belief model variables in predicting reattendance for mammography screening: a brief report. **Psychology & Health**. ISSN 0887-0446. 15:5 (2000) 585–591. doi: 10.1080/08870440008405472.

PARSA, P. *et al.* - Reliability and validity of Champion's Health Belief Model Scale for breast cancer screening among Malaysian women. **Singapore Medical Journal**. ISSN 0037-5675 (Print). 49:11 (2008) 897–903.

PEREIRA, A - **Promoção e comportamentos de saúde: intervenção diagnóstica no cancro da mama**. Aveiro: Departamento de Ciências da Educação da Universidade de Aveiro, 2008. Dissertação elaborada no âmbito do Mestrado em Activação do Desenvolvimento Psicológico.

PHAROAH, P. D. P. *et al.* - Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. **BMJ (Clinical Research)**. ISSN 1756-1833. 346 (2013) f2618. doi: 10.1136/bmj.f2618.

PINCKNEY, R. G. *et al.* - Effect of false-positive mammograms on return for subsequent screening mammography. **The American Journal of Medicine**. United States. ISSN 0002-9343 (Print). 114:2 (2003) 120–125.

PISANO, E. D. *et al.* - Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. **Radiology**. ISSN 1527-1315 (Electronic). 246:2 (2008) 376–383. doi: 10.1148/radiol.2461070200.

PISANO, E. D. *et al.* - Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. **The New England Journal of Medicine**. ISSN 1533-4406 (Electronic). 353:17 (2005) 1773–1783. doi: 10.1056/NEJMoa052911.

PORTUGAL. CNPD – Registo público da Comissão Nacional de Protecção de Dados. [Em linha]. Lisboa: Comissão Nacional de Protecção de Dados, 2011. Disponível em [www.cnpd.pt](http://www.cnpd.pt).

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ALTO COMISSARIADO DA SAÚDE - **Indicadores e Metas do PNS**. [Em linha]. Lisboa: Alto Comissariado da Saúde, 2011. Disponível em [www.acs.min-saude.pt](http://www.acs.min-saude.pt).

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ARSC - **Relatório de Actividades 2010**. Coimbra: Administração Regional de Saúde do Centro, 2011.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPO Porto - **Análise de sobrevivência: principais cancros da Região Norte 2000/2001**. Porto: IPO Porto, 2010.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Nacional 2001**. Porto: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Nacional 2005**. Porto: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2009.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Regional Região Centro 2002**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2007.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Regional Região Centro 2003**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Regional Região Centro 2004**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG - **Registo Oncológico Regional Região Centro 2005**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG. **Registo Oncológico Regional Região Centro 2006**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG. **Registo Oncológico Regional Região Centro 2007**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2009.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG. **Registo Oncológico Regional Região Centro 2008**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2010.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. IPOFG. **Registo Oncológico Regional Região Centro 2009**. Coimbra: Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2010.

PULITI, D. *et al.* - Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. **British Journal of Cancer**. ISSN 1532-1827 (Electronic). 99:3 (2008) 423–427. doi: 10.1038/sj.bjc.6604532.

RAUSCHER, G. H. *et al.* - Accuracy of self-reported cancer-screening histories: a meta-analysis. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**. ISSN 10559965. 17 (2008) 748–757. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2629.

RAVESTEYN, N. T. VAN *et al.* - Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 156:9 (2012) 609–617. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00002.

Resolução da Assembleia da República nº 1/2001. D.R. Iª Série-A. 2 (03-01-2001) 14-36 - Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina.

ROMAN, R. *et al.* - Effect of false-positives and women's characteristics on long-term adherence to breast cancer screening. **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN 1573-7217 (Electronic). 130:2 (2011) 543–552. doi: 10.1007/s10549-011-1581-4.

ROMAN, R. *et al.* - Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. **Annals of oncology**. ISSN 1569-8041 (Electronic). 23:1 (2012) 104–111. doi: 10.1093/annonc/mdr032.

SALAS, D. *et al.* - Effect of start age of breast cancer screening mammography on the risk of false-positive results. **Preventive Medicine**. ISSN 1096-0260 (Electronic). 53:1-2 (2011) 76–81. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.04.013.

SALZ, T.; DEFRANK, J. T.; BREWER, N. T. - False positive mammograms in Europe: do they affect reattendance? **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN 1573-7217 (Electronic). 127:1 (2011) 229–231. doi: 10.1007/s10549-010-1245-9.

SANT, M. *et al.* - EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. **European Journal of Cancer**. ISSN 1879-0852 (Electronic). 45:6 (2009) 931–991. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.

SCHOUSBOE, J. T. *et al.* - Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 1539-3704 (Electronic). 155:1 (2011) 10–20. doi: 10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00003.

SCHWARTZ, L. M.; WOLOSHIN, S. - Participation in mammography screening. **BMJ (Clinical Research)**. ISSN 1756-1833 (Electronic). 335:7623 (2007) 731–732. doi: 10.1136/bmj.39350.590625.80.

SETZ-PELS, W. *et al.* - Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. **British Journal of Cancer**. ISSN 1532-1827. 109 (2013) 2044–50. doi: 10.1038/bjc.2013.573.

SICSIC, J.; FRANC, C. - Obstacles to the uptake of breast, cervical, and colorectal cancer screenings: what remains to be achieved by French national programmes? **BMC Health Services Research**. ISSN 1472-6963 (Electronic). 14 (2014) 465. doi: 10.1186/1472-6963-14-465.

SILMAN, A. J.; MACFARLANE, G. J. - **Epidemiological studies: a practical guide**. [Em linha]. [S.l.] : Cambridge University Press, 2002. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=kmYVp0KY-wIC>. ISBN 9780521009393.

SKAANE, P.; HOFVIND, S.; SKJENNALD, A. - Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based

screening program: follow-up and final results of Oslo II study. **Radiology**. ISSN 0033-8419 (Print). 244:3 (2007) 708–717. doi: 10.1148/radiol.2443061478.

SKAANE, P.; SKJENNALD, A. - Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. **Radiology**. ISSN 0033-8419 (Print). 232:1 (2004) 197–204. doi: 10.1148/radiol.2321031624.

SKAANE, P.; YOUNG, K.; SKJENNALD, A. - Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study. **Radiology**. ISSN 0033-8419 (Print). 229:3 (2003) 877–884. doi: 10.1148/radiol.2293021171.

STONE, E. G. *et al.* - Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 00034819. 136 (2002) 641–651. doi: 10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00006.

SWEDISH ORGANISED SERVICE SCREENING EVALUATION GROUP - Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. further confirmation with extended data. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. 15:1 (2006) 45-51.

TOSTESON, A. N. A. *et al.* - Consequences of false-positive screening mammograms. **JAMA Internal Medicine**. ISSN 2168-6114 (Electronic). 174:6 (2014) 954–961. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.981.

WALLACE, R. - **Maxey-Rosenau-Last public health and preventive medicine**. 15<sup>th</sup> edition. [Em linha]. [S.l.] : McGraw-Hill Education, 2007. Disponível em <https://books.google.pt/books?id=5ACWr8YcB2AC>. ISBN 9780071593182.

WALSH, B.; SILLES, M.; O'NEILL, C. - The importance of socio-economic variables in cancer screening participation: a comparison between population-based and opportunistic screening in the EU-15. **Health Policy**. ISSN 1872-6054 (Electronic). 101:3 (2011) 269–276. doi: 10.1016/j.healthpol.2011.02.001.

WELCH, H. G.; PASSOW, H. J. - Quantifying the benefits and harms of screening mammography. **JAMA Internal Medicine**. ISSN 2168-6114 (Electronic). 174:3 (2014) 448–454. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13635.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION - Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France: World Medical Association, 2008.

ZHANG, J.; YU, K. F. - What's the relative risk? **JAMA**. ISSN 0098-7484. 280 (1998) 1690. doi: 10.1001/jama.280.19.1690.

ZOU, G. - A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. **American Journal of Epidemiology**. ISSN 0002-9262. 159 (2004) 702–706. doi: 10.1093/aje/kwh090.



## **ANEXOS**

## **ANEXO 1. Plano de operacionalização de variáveis.**

Variável	Notação informática	Códigos/Unidades	Tipo variável
Estado civil	ECIV	Casada	Categórica
		Divorciada	
		Solteira	
		Viúva	
Idade	ID	Anos	Numérica
Unidade territorial de rastreio (NUTS III, 1999)	NUTS_III	Baixo Mondego	Categórica
		Baixo Vouga	
		Beira Interior Norte	
		Beira Interior Sul	
		Cova da Beira	
		Dão-Lafões	
		Pinhal Interior Norte	
		Pinhal Interior Sul	
		Pinhal Litoral	
Tipologia de área urbana de residência (TIPAU, 2009)	TIPAU_2009	Serra da Estrela	Categórica
		Área mediantemente urbana	
		Área predominantemente rural	
Grupo socioeconómico	GSECON	Área predominantemente urbana	Categórica
		Grupo socioeconómico 1	
		Grupo socioeconómico 2	
		Grupo socioeconómico 3	
Grupos comparativos	GCOMP	Grupo socioeconómico 4	Dicotómica
		Grupo socioeconómico 5	
		Falso positivo da leitura	
Nº participações anteriores	PANT	Mamografia negativa	Numérica
Intervalo entre voltas rastreio	INTVOL	Meses	Numérica
Aferição resultado mamografia	AFAMO	Não aplicável	Categórica
		Clínica e/ou imagiológica	
		Citológica	
Cancro mama mãe	CAM_MAE	Sim	Dicotómica
		Não	
Cancro mama avó	CAM_AVO	Sim	Dicotómica
		Não	
Cancro mama filha	CAM_FIL	Sim	Dicotómica
		Não	
Cancro mama tia	CAM_TIA	Sim	Dicotómica
		Não	
Antecedentes pessoais patologia mamária	PAT_MAM	Sim	Dicotómica
		Não	
Antecedentes pessoais cirurgia mamária	CIR_MAM	Sim	Dicotómica
		Não	
Antecedentes mamografia fora rastreio	MAMO_FORA	Sim	Dicotómica
		Não	
Hábitos pessoais auto-exame mama	AUTO_MAM	Sim	Dicotómica
		Não	
Participação	PART	Não participação	Dicotómica
		Participação	